Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 244 del 17 ottobre 1996 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Giovedì, 17 ottobre 1996** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 173

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 26 settembre 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Puregon - Follitropina B.

DECRETO MINISTERIALE 2 ottobre 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Epivir - Lamivudine.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 26 settembre 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Puregon - Follitropina B.

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/96/008/001 Puregon - 50 I.U. - polvere per iniezioni - 1 fiala - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/002 Puregon - 50 I.U. - polvere per iniezioni - 3 fiale - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/003 Puregon - 50 I.U. - polvere per iniezioni - 5 fiale - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/004 Puregon - 50 I.U. - polvere per iniezioni - 10 fiale - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/005 Puregon - 75 I.U. - polvere per iniezioni - 1 flaconcino - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/006 Puregon - 75 I.U. - polvere per iniezioni - 3 flaconcini - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/007 Puregon - 75 I.U. - polvere per iniezioni - 5 flaconcini - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/008 Puregon - 75 I.U. - polvere per iniezioni - 10 flaconcini - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/009 Puregon - 100 I.U. - polvere per iniezioni - 1 fiala - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/010 Puregon - 100 I.U. - polvere per iniezioni - 3 fiale - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/011 Puregon - 100 I.U. - polvere per iniezioni - 5 fiale - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/012 Puregon - 100 I.U. - polvere per iniezioni - 10 fiale - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/013 Puregon - 150 I.U. - polvere per iniezioni - 1 fiala - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/014 Puregon - 150 I.U. - polvere per iniezioni - 3 fiale - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/015 Puregon - 150 I.U. - polvere per iniezioni - 5 fiale - intramuscolare o subcutanea;

EU/1/96/008/016 Puregon - 150 I.U. - polvere per iniezioni - 10 fiale - intramuscolare o subcutanea.

Titolare AIC: Organon (Ireland) Ltd., PO Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublino, Irlanda.

IL DIRIGENTE

DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI RAPPORTI INTERNAZIONALI - DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DEI FARMACI

Vista la decisione della Commissione europea n. 1105 del 3 maggio 1996 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana in data 7 maggio 1996, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Puregon - Follitropina B, rilasciata secondo la procedura europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del regolamento CEE n. 2309/93;

Visto l'art. 3 della direttiva CEE 65/65 modificata dalla direttiva 93/39;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h)*, della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente gli «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il decreto-legge 20 settembre 1995, n. 390, convertito nella legge 20 novembre 1995, n. 490, recante «Provvedimenti urgenti in materia di prezzi medicinali, nonché in materia sanitaria»;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità, nonché alla indicazione del prezzo della specialità medicinale Puregon - Follitropina B, compatibile con i vincoli di spesa farmaceutica previsti;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale Puregon - Follitropina B debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Vista la deliberazione della Commissione unica del farmaco espressa nella seduta del 16 settembre 1996;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale Puregon - Follitropina B, nelle confezioni di seguito indicate, viene attribuito il numero di identificazione nazionale:

Puregon 1 fiala 50 UI + solvente - AIC n. 029520018/E (in base 10) 0W4W4L (in base 32);

Puregon 3 fiale 50 UI + solvente - AIC n. 029520020/E (in base 10) 0W4W4N (in base 32);

Puregon 5 fiale 50 UI + solvente - AIC n. 029520032/E (in base 10) 0W4W50 (in base 32);

Puregon 10 fiale 50 UI + solvente - AIC n. 029520044/E (in base 10) 0W4W5D (in base 32);

Puregon 1 flaconcino 75 UI + solvente - AIC n. 029520057/E (in base 10) 0W4W5T (in base 32);

Puregon 3 flaconcini 75 UI + solvente - AIC n. 029520069/E (in base 10) 0W4W65 (in base 32);

Puregon 5 flaconcini 75 UI + solvente - AIC n. 029520071/E (in base 10) 0W4W67 (in base 32);

Puregon 10 flaconcini 75 UI + solvente - AIC n. 029520083/E (in base 10) 0W4W6M (in base 32);

Puregon 1 fiala 100 UI + solvente - AIC n. 029520095/E (in base 10) 0W4W6Z (in base 32);

Puregon 3 fiale 100 UI + solvente - AIC n. 029520107/E (in base 10) 0W4W7C (in base 32);

Puregon 5 fiale 100 UI + solvente - AIC n. 029520119/E (in base 10) 0W4W7R (in base 32);

Puregon 10 fiale 100 UI + solvente - AIC n. 029520121/E (in base 10) 0W4W7T (in base 32);

Puregon 1 fiala 150 UI + solvente - AIC n. 029520133/E (in base 10) 0W4W85 (in base 32);

Puregon 3 fiale 150 UI + solvente - AIC n. 029520145/E (in base 10) 0W4W8K (in base 32);

Puregon 5 fiale 150 UI + solvente - AIC n. 029520158/E (in base 10) 0W4W8Y (in base 32);

Puregon 10 fiale 150 UI + solvente - AIC n. 029520160/E (in base 10) 0W4W90 (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale Puregon - Follitropina B ai fini della rimborsabilità è classificata in fascia C.

Art. 3.

Il presente decreto ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 26 settembre 1996

Il dirigente: DE ROSE

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

Puregon® 50 U.I.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Puregon® è costituito da una polvere liofilizzata e da un solvente per la ricostituzione. La polvere per iniezioni contiene il principio attivo, l'ormone follicolo-stimolante ricombinante (FSH) (INN proposta: beta-follitropina).
Un contenitore di Puregon® contiene 50 U.I. di attività FSH, corrispondenti a 5 microgrammi di proteina (bioattività specifica in vivo corrispondente a circa 10.000 U.I. FSH/mg di proteina[6]).
Puregon® si presenta sotto forma di sfera liofilizzata o liosfera.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per preparazione iniettabile. Prima dell'uso Puregon® viene ricostituito con il solvente per uso parenterale fornito.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Puregon® è indicato nel trattamento della infertilità femminile nelle seguenti condizioni cliniche:

- Anovulazione (inclusa la malattia policistica dell'ovaio, PCOD) in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.
- Iperstimolazione controllata delle ovaie, per indurre lo sviluppo di follicoli multipli, nei protocolli di riproduzione assistita [per es. fertilizzazione in vitro/trasferimento dell' embrione (IVF/ET), trasferimento intratubarico del gamete (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di sperma (ICSI)].

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

In generale
Le dosi qui di seguito raccomandate sono in linea con quelle di norma impiegate per l' FSH urinario. Questi dosaggi sono stati anche utilizzati in studi clinici controllati condotti con Puregon® ed FSH urinario. In questi studi è stato dimostrato che Puregon® è più efficace dell' FSH urinario in termini di dose totale (più bassa) e di durata del trattamento (più breve), necessarie per ottenere condizioni pre-ovulatorie.
Pertanto, può essere appropriato somministrare un dosaggio di Puregon® più basso di quello dell' FSH urinario. Questa raccomandazione è pertinente non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare, ma anche per ridurre il rischio di iperstimolazione ovarica indesiderata. Per questo motivo, la presentazione di Puregon® comprende i dosaggi 50 e 100 U.I..

---

[6] come determinato con il saggio (Farm. Eur.) per la bioattività in vivo di FSH e sulla base del coefficiente di estinzione molare a 277 nm
(E_S; $mg^{-1}.cm^{-1}$) = 1.066.

Posologia

Esistono nello stesso soggetto e tra soggetti diversi notevoli variazioni nella risposta delle ovaie alle gonadotropine esogene. Questo rende impossibile definire uno schema di dosaggio unico. Le dosi pertanto devono essere aggiustate individualmente secondo la risposta ovarica. Questo richiede l' esame ecografico ed il monitoraggio dei livelli di estradiolo.

Dopo soppressione ipofisaria indotta con un agonista del GnRH, per ottenere una adeguata risposta follicolare può essere necessaria una dose maggiore di Puregon®.
L' esperienza clinica con Puregon® si basa su un periodo sino a tre cicli terapeutici per entrambe le indicazioni. L'insieme delle esperienze con la IVF indica che, di norma, il grado di successo del trattamento rimane invariato durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire progressivamente.

- Anovulazione

  In generale, è consigliato uno schema sequenziale di trattamento. Esso inizia di solito con la somministrazione giornaliera di 75 U.I. di attività FSH per almeno 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata fino a che la crescita del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo indicano una adeguata risposta farmacodinamica. Un incremento giornaliero dei livelli di estradiolo del 40-100% è considerato ottimale.
  La dose giornaliera è somministrata fino a quando non si raggiungono condizioni pre-ovulatorie, cioè fin quando non vi è evidenza ecografica di un follicolo dominante di almeno 18 mm di diametro e/o quando i livelli plasmatici di estradiolo non sono saliti a 300-900 pg/ml (1000-3000 pmol/litro). Di solito, per ottenere questa condizione sono sufficienti 7-14 giorni di trattamento. La somministrazione di Puregon® è allora interrotta e l' ovulazione può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).
  Se il numero di follicoli maturati è troppo elevato o se i livelli di estradiolo aumentano troppo rapidamente, cioè più del doppio ogni giorno, per 2 o 3 giorni consecutivi, la dose giornaliera deve essere ridotta.
  Dal momento che follicoli con diametro superiore a 14 mm possono esitare in gravidanza, più follicoli pre-ovulatori di diametro superiore a 14 mm comportano il rischio di gravidanze multiple. In questo caso la hCG non deve essere somministrata ed il concepimento deve essere evitato, allo scopo di prevenire gravidanze multiple.

- Iperstimolazione ovarica controllata nei programmi di riproduzione assistita.

  Esistono numerosi protocolli di stimolazione. Viene raccomandata una dose iniziale di 150-225 U.I., per almeno i primi 4 giorni. Successivamente la dose può essere adattata individualmente, in base alla risposta ovarica. In studi clinici si è visto che sono sufficienti dosi di mantenimento varianti da 75 a 375 U.I. per 6-12 giorni, anche se può essere necessario un trattamento più lungo. Puregon® può essere somministrato sia da solo che in associazione con un agonista del GnRH, al fine di prevenire una luteinizzazione precoce. In questo caso possono essere necessarie dosi di Puregon® più elevate.
  La risposta ovarica è controllata mediante ecografia e determinazione dei livelli plasmatici di estradiolo. Quando la valutazione ecografica indica la presenza di almeno 3 follicoli di 16-20 mm di diametro e vi è prova di una buona risposta dell' estradiolo (livelli plasmatici di circa 300-400 pg/ml (1000-1300 pmol/l) per ciascun follicolo con un diametro superiore a 18 mm), la fase finale di maturazione dei follicoli è indotta somministrando hCG. Il prelievo degli ovociti è eseguito 34-35 ore più tardi.

Metodo di somministrazione
Puregon® deve essere ricostituito con il solvente fornito. La soluzione ricostituita deve essere somministrata immediatamente.
Per evitare che l' iniezione risulti dolorosa e per ridurre il rischio di fuoriuscita del liquido dal sito di iniezione, la soluzione di Puregon® deve essere iniettata lentamente per via intramuscolare o sottocutanea.
L' iniezione per via sottocutanea deve essere eseguita in siti alterni, per prevenire la lipoatrofia.
Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.
L' iniezione sottocutanea di Puregon® può essere praticata dal paziente stesso o da altra persona, dopo adeguata istruzione da parte del medico.
L' autosomministrazione di Puregon® può essere effettuata solo da pazienti ben motivati, adeguatamente addestrati e con possibilità di ottenere consulenza da un esperto.

4.3 CONTROINDICAZIONI

- Tumori dell' ovaio, della mammella, dell' utero, dell' ipofisi o dell' ipotalamo.
- Gravidanza o allattamento
- Sanguinamento vaginale del quale non sia stata posta diagnosi
- Ipersensibilità nei confronti di qualunque componente di Puregon®
- Insufficienza ovarica primaria
- Cisti ovariche od ingrossamento ovarico non dovuti a malattia policistica ovarica (PCOD)
- Malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza.
- Tumori fibroidi dell' utero incompatibili con la gravidanza

4.4 AVVERTENZE PARTICOLARI E SPECIALI PRECAUZIONI PER L USO

- Deve essere esclusa la presenza di endocrinopatie extragonadiche non sotto controllo (ad es. disfunzioni della tiroide, del surrene o della ipofisi).
- In gravidanze ottenute dopo induzione della ovulazione con preparati gonadotropinici vi è un aumentato rischio di gravidanze multiple.
- Non vi sono segnalazioni di ipersensibilità nei confronti di Puregon®; tuttavia non può essere esclusa la possibilità di risposte anafilattiche. La prima iniezione di Puregon® deve pertanto essere praticata esclusivamente sotto diretto controllo medico.
- Dal momento che le donne non fertili sottoposte a fecondazione assistita, in particolare ad IVF, presentano spesso anomalie delle tube, l' incidenza di gravidanze extrauterine può risultare maggiore. È pertanto importante confermare precocemente, mediante ecografia, che si tratta di gravidanza intrauterina.
- La percentuale di interruzioni di gravidanza nelle donne sottoposte ad ART (riproduzione assistita) è più elevata rispetto a quella nella popolazione normale.
- Iperstimolazione ovarica non desiderata
  La valutazione ecografica dello sviluppo follicolare e la determinazione dei livelli di estradiolo devono essere eseguite prima del trattamento e ad intervalli regolari, durante la terapia. Indipendentemente dallo sviluppo di un elevato numero di follicoli, i livelli di estradiolo possono aumentare in modo estremamente rapido, per esempio più del doppio ogni giorno per 2 o 3 giorni consecutivi ed eventualmente raggiungere valori eccessivamente elevati. La diagnosi di iperstimolazione ovarica può essere confermata mediante ecografia.
  Se si verifica una iperstimolazione ovarica indesiderata (cioè non come facente parte di un programma di riproduzione assistita), la somministrazione di Puregon® deve essere interrotta. In questo caso il concepimento deve essere evitato e l' hCG non deve essere somministrata poiché essa può indurre, in aggiunta all' ovulazione multipla, la sindrome da iperstimolazione ovarica.

I sintomi e segni clinici di una lieve sindrome da iperstimolazione ovarica sono dolore addominale, nausea, diarrea ed un lieve o modico aumento di volume delle ovaie, con presenza di formazioni cistiche. In rari casi, una sindrome da iperstimolazione ovarica grave può mettere in pericolo la vita della paziente. In questi casi è caratteristica la presenza di grosse cisti ovariche (tendenti alla rottura), ascite, spesso idrotorace ed aumento del peso corporeo. Alla terapia con gonadotropina sono stati associati rari casi di processi tromboembolici a carico delle arterie che si possono verificare anche con Puregon®/hCG.

4.5 INTERAZIONI MEDICAMENTOSE ED ALTRI TIPI DI INTERAZIONE

L' uso concomitante di Puregon® e clomifene citrato può far aumentare la risposta follicolare. Dopo la soppressione ipofisaria provocata con un agonista del GnRH, per ottenere una adeguata risposta follicolare può essere necessaria una dose più alta di Puregon®.

4.6 GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

Puregon® non deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento.

4.7 EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE E SULL' USO DI MACCHINARI

Da quanto è dato sapere, questo medicinale non ha effetti sullo stato di vigilanza e la capacità di concentrazione.

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

Nel 5% dei soggetti trattati con Puregon® è stata osservata iperstimolazione ovarica non desiderata. I sintomi caratteristici di questa condizione sono stati descritti al paragrafo 4.4 "Avvertenze particolari e speciali precauzioni per l' uso".
L' impiego clinico di Puregon® per via i.m. o s.c. può provocare reazioni al sito di iniezione quali bruciore, dolore, arrossamento, tumefazione e prurito, la maggior parte delle quali di lieve entità.
Non sono state osservate reazioni generalizzate.

Durante la terapia non è stata osservata formazione di anticorpi anti-betafollitropina o di proteine derivate da cellule-ospiti

È stato osservato un lieve incremento del rischio di gravidanze extra-uterine e plurigemellari.
In casi rari, fenomeni di tromboembolia arteriosa sono stati associati al trattamento con menotropina/gonadotropina corionica umana. Ciò può verificarsi anche con la terapia a base di Puregon®/hCG.

4.9 SOVRADOSAGGIO

Non sono disponibili dati sulla tossicità acuta di Puregon® nella specie umana; tuttavia, in studi condotti negli animali è stato dimostrato che la tossicità acuta di Puregon® e dei preparati a base di gonadotropine urinarie è molto bassa. Un dosaggio eccessivamente elevato di FSH può portare alla iperstimolazione delle ovaie (vedere paragrafo 4.4, Iperstimolazione ovarica non desiderata).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE (classificazione ATC: Gonadotropine, G03G)

Puregon® contiene FSH ricombinante. Esso è prodotto da una linea di cellule ovariche di hamster cinese modificate con subunità geniche di FSH umano, con tecnica del DNA ricombinante. La sequenza amino-acidica primaria è identica a quella dell' FSH naturale umano. È noto che vi sono piccole differenze nella catena glucidica.
L' FSH è indispensabile per la normale crescita e maturazione dei follicoli e per la steroidogenesi gonadica. Nella donna, la quantità di FSH è critica per l'inizio e la durata dello sviluppo follicolare e conseguentemente per il numero e la coordinazione temporale dei follicoli che raggiungeranno la maturità.Puregon® può dunque essere usato per stimolare lo sviluppo follicolare e per favorire la produzione steroidea, in casi selezionati di alterata funzione gonadica. Inoltre Puregon® può essere usato per provocare lo sviluppo di più follicoli in programmi di riproduzione assistita, per esempio fertilizzazione in vitro/trasferimento dell' embrione (IVF/ET), trasferimento intratubarico del gamete (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di sperma (ICSI).
Il trattamento con Puregon® è generalmente seguito da somministrazione di hCG per indurre la fase conclusiva della maturazione follicolare, la ripresa della meiosi e la rottura del follicolo.

5.2 PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

Dopo somministrazione intramuscolare o sottocutanea di Puregon®, le concentrazioni massime di FSH sono raggiunte entro circa 12 ore. A causa del prolungato rilascio dal sito di iniezione e della emivita di eliminazione di circa 40 ore (12-70 ore), i livelli di FSH rimangono elevati per 24-48 ore. Dato il valore relativamente elevato della emivita di eliminazione, dopo somministrazioni ripetute dello stesso dosaggio le concentrazioni plasmatiche di FSH sono approssimativamente 1,5-2,5 volte più alte rispetto a quelle che si hanno dopo somministrazione unica. Questo aumento contribuisce al raggiungimento di livelli terapeutici di FSH.
Non ci sono significative differenze farmacocinetiche tra somministrazione intramuscolare e somministrazione sottocutanea di Puregon®; entrambe presentano una biodisponibilità assoluta di circa il 77%.
Essendo l' FSH ricombinante molto simile dal punto di vista biochimico all'FSH umano, esso è. distribuito, metabolizzato ed escreto allo stesso modo.

5.3 DATI SULLA SICUREZZA PRECLINICA

La somministrazione unica di Puregon® al ratto non ha indotto effetti tossici significativi. Negli studi sulla somministrazione ripetuta nel ratto (2 settimane) e nel cane (13 settimane) di dosi fino a 100 volte la dose massima nella specie umana, Puregon® non ha provocato effetti tossici significativi.
Puregon® non ha mostrato potere mutageno sia nel test di Ames sia nel test di aberrazione cromosomica con linfociti umani in vitro.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DELGI ECCIPIENTI

La polvere per iniezioni contiene saccarosio, citrato di sodio e polisorbato 20. Per aggiustare il pH può essere aggiunto idrossido di sodio e/o acido cloridrico.
La fiala di solvente contiene cloruro di sodio (4,5 mg) ed acqua per iniezioni (1,0 ml).
La qualità di tutti gli eccipienti corrisponde alle specifiche della Farmacopea Europea (Farm. Eur.).

6.2 INCOMPATIBILITÀ

Incompatibilità con altri medicinali non è stata studiata; pertanto deve essere evitata la miscela con altri farmaci.

6.3 DURATA DI STABILITÀ

Il periodo di validità di Puregon® è di 2 anni, se conservato alle condizioni specificate al paragrafo 6.4.
Puregon® può essere utilizzato sino alla data di scadenza indicata sulla confezione.

6.4 SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.
Tenere Puregon® fuori della portata dei bambini.

6.5 NATURA E CAPACITÀ DEI CONTENITORI

Le confezioni di Puregon® contengono:
1 fiala di beta-follitropina + 1 fiala di solvente
3 fiale di beta-follitropina + 3 fiale di solvente
5 fiale di beta-follitropina + 5 fiale di solvente
10 fiale di beta-follitropina + 10 fiale di solvente
Le fiale di Puregon® contengono una sfera liofilizzata sterile (chiamata liosfera), corrispondente a 50 U.I. di attività FSH.
Le fiale di solvente contengono 1 ml di soluzione salina allo 0,45%.

6.6 ISTRUZIONI PER L' USO

Puregon® deve essere ricostituito con il solvente, mediante lieve agitazione. Evitare lo scuotimento vigoroso. Non usare la soluzione nel caso siano presenti in essa particelle o qualora essa non risulti limpida.
Poiché la fiala, una volta aperta, non può essere richiusa in modo tale da garantire la sterilità del contenuto, la soluzione deve essere usata subito dopo la sua ricostituzione.
Dopo l'uso, gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

Organon (Ireland) Ltd., PO Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublino, Irlanda.

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

....

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE

....

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

....

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

Puregon® 75 U.I.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Puregon® è costituito da una polvere liofilizzata e da un solvente per la ricostituzione. La polvere per iniezioni contiene il principio attivo, l'ormone follicolo-stimolante ricombinante (FSH) (INN proposta: beta-follitropina).
Un contenitore di Puregon® contiene 75 U.I. di attività FSH, corrispondenti a 7.5 microgrammi di proteina (bioattività specifica in vivo corrispondente a circa 10.000 U.I. FSH/mg di proteina[7]). Puregon® si presenta sotto forma di massa liofilizzata.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per preparazione iniettabile. Prima dell'uso Puregon® viene ricostituito con il solvente per uso parenterale fornito.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Puregon® è indicato nel trattamento della infertilità femminile nelle seguenti condizioni cliniche:

- Anovulazione (inclusa la malattia policistica dell'ovaio, PCOD) in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.
- Iperstimolazione controllata delle ovaie, per indurre lo sviluppo di follicoli multipli, nei protocolli di riproduzione assistita [per es. fertilizzazione in vitro/trasferimento dell' embrione (IVF/ET), trasferimento intratubarico del gamete (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di sperma (ICSI)].

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

In generale
Le dosi qui di seguito raccomandate sono in linea con quelle di norma impiegate per l' FSH urinario. Questi dosaggi sono stati anche utilizzati in studi clinici controllati condotti con Puregon® ed FSH urinario. In questi studi è stato dimostrato che Puregon® è più efficace dell' FSH urinario in termini di dose totale (più bassa) e di durata del trattamento (più breve), necessarie per ottenere condizioni pre-ovulatorie.
Pertanto, può essere appropriato somministrare un dosaggio di Puregon® più basso di quello dell' FSH urinario. Questa raccomandazione è pertinente non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare, ma anche per ridurre il rischio di iperstimolazione ovarica indesiderata. Per questo motivo, la presentazione di Puregon® comprende i dosaggi 50 e 100 U.I..

---

[7] come determinato con il saggio (Farm. Eur.) per la bioattività in vivo di FSH e sulla base del coefficiente di estinzione molare a 277 nm
(E_S; $mg^{-1}.cm^{-1}$) = 1.066.

Posologia

Esistono nello stesso soggetto e tra soggetti diversi notevoli variazioni nella risposta delle ovaie alle gonadotropine esogene. Questo rende impossibile definire uno schema di dosaggio unico. Le dosi pertanto devono essere aggiustate individualmente secondo la risposta ovarica. Questo richiede l' esame ecografico ed il monitoraggio dei livelli di estradiolo.

Dopo soppressione ipofisaria indotta con un agonista del GnRH, per ottenere una adeguata risposta follicolare può essere necessaria una dose maggiore di Puregon®.

L' esperienza clinica con Puregon® si basa su un periodo sino a tre cicli terapeutici per entrambe le indicazioni. L'insieme delle esperienze con la IVF indica che, di norma, il grado di successo del trattamento rimane invariato durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire progressivamente.

- Anovulazione

  In generale, è consigliato uno schema sequenziale di trattamento. Esso inizia di solito con la somministrazione giornaliera di 75 U.I. di attività FSH per almeno 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata fino a che la crescita del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo indicano una adeguata risposta farmacodinamica. Un incremento giornaliero dei livelli di estradiolo del 40-100% è considerato ottimale.

  La dose giornaliera è somministrata fino a quando non si raggiungono condizioni pre-ovulatorie, cioè fin quando non vi è evidenza ecografica di un follicolo dominante di almeno 18 mm di diametro e/o quando i livelli plasmatici di estradiolo non sono saliti a 300-900 pg/ml (1000-3000 pmol/litro). Di solito, per ottenere questa condizione sono sufficienti 7-14 giorni di trattamento. La somministrazione di Puregon® è allora interrotta e l' ovulazione può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

  Se il numero di follicoli maturati è troppo elevato o se i livelli di estradiolo aumentano troppo rapidamente, cioè più del doppio ogni giorno, per 2 o 3 giorni consecutivi, la dose giornaliera deve essere ridotta.

  Dal momento che follicoli con diametro superiore a 14 mm possono esitare in gravidanza, più follicoli pre-ovulatori di diametro superiore a 14 mm comportano il rischio di gravidanze multiple. In questo caso la hCG non deve essere somministrata ed il concepimento deve essere evitato, allo scopo di prevenire gravidanze multiple.

- Iperstimolazione ovarica controllata nei programmi di riproduzione assistita.

Esistono numerosi protocolli di stimolazione. Viene raccomandata una dose iniziale di 150-225 U.I., per almeno i primi 4 giorni. Successivamente la dose può essere adattata individualmente, in base alla risposta ovarica. In studi clinici si è visto che sono sufficienti dosi di mantenimento varianti da 75 a 375 U.I. per 6-12 giorni, anche se può essere necessario un trattamento più lungo. Puregon® può essere somministrato sia da solo che in associazione con un agonista del GnRH, al fine di prevenire una luteinizzazione precoce. In questo caso possono essere necessarie dosi di Puregon® più elevate.

La risposta ovarica è controllata mediante ecografia e determinazione dei livelli plasmatici di estradiolo. Quando la valutazione ecografica indica la presenza di almeno 3 follicoli di 16-20 mm di diametro e vi è prova di una buona risposta dell' estradiolo (livelli plasmatici di circa 300-400 pg/ml (1000-1300 pmol/l) per ciascun follicolo con un diametro superiore a 18 mm), la fase finale di maturazione dei follicoli è indotta somministrando hCG. Il prelievo degli ovociti è eseguito 34-35 ore più tardi.

Metodo di somministrazione
Puregon® deve essere ricostituito con il solvente fornito. La soluzione ricostituita deve essere somministrata immediatamente.
Per evitare che l' iniezione risulti dolorosa e per ridurre il rischio di fuoriuscita del liquido dal sito di iniezione, la soluzione di Puregon® deve essere iniettata lentamente per via intramuscolare o sottocutanea.
L' iniezione per via sottocutanea deve essere eseguita in siti alterni, per prevenire la lipoatrofia.
Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.
L' iniezione sottocutanea di Puregon® può essere praticata dal paziente stesso o da altra persona, dopo adeguata istruzione da parte del medico.
L' autosomministrazione di Puregon® può essere effettuata solo da pazienti ben motivati, adeguatamente addestrati e con possibilità di ottenere consulenza da un esperto.

4.3 CONTROINDICAZIONI

- Tumori dell' ovaio, della mammella, dell' utero, dell' ipofisi o dell' ipotalamo.
- Gravidanza o allattamento
- Sanguinamento vaginale del quale non sia stata posta diagnosi
- Ipersensibilità nei confronti di qualunque componente di Puregon®
- Insufficienza ovarica primaria
- Cisti ovariche od ingrossamento ovarico non dovuti a malattia policistica ovarica (PCOD)
- Malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza.
- Tumori fibroidi dell' utero incompatibili con la gravidanza

4.4 AVVERTENZE PARTICOLARI E SPECIALI PRECAUZIONI PER L USO

- Deve essere esclusa la presenza di endocrinopatie extragonadiche non sotto controllo (ad es.: disfunzioni della tiroide, del surrene o della ipofisi).
- In gravidanze ottenute dopo induzione della ovulazione con preparati gonadotropinici vi è un aumentato rischio di gravidanze multiple.
- Non vi sono segnalazioni di ipersensibilità nei confronti di Puregon®; tuttavia non può essere esclusa la possibilità di risposte anafilattiche. La prima iniezione di Puregon® deve pertanto essere praticata esclusivamente sotto diretto controllo medico.
- Dal momento che le donne non fertili sottoposte a fecondazione assistita, in particolare ad IVF, presentano spesso anomalie delle tube, l' incidenza di gravidanze extrauterine può risultare maggiore. È pertanto importante confermare precocemente, mediante ecografia, che si tratta di gravidanza intrauterina.
- La percentuale di interruzioni di gravidanza nelle donne sottoposte ad ART (riproduzione assistita) è più elevata rispetto a quella nella popolazione normale.
- <u>Iperstimolazione ovarica non desiderata</u>
  La valutazione ecografica dello sviluppo follicolare e la determinazione dei livelli di estradiolo devono essere eseguite prima del trattamento e ad intervalli regolari, durante la terapia. Indipendentemente dallo sviluppo di un elevato numero di follicoli, i livelli di estradiolo possono aumentare in modo estremamente rapido, per esempio più del doppio ogni giorno per 2 o 3 giorni consecutivi ed eventualmente raggiungere valori eccessivamente elevati. La diagnosi di iperstimolazione ovarica può essere confermata mediante ecografia.
  Se si verifica una iperstimolazione ovarica indesiderata (cioè non come facente parte di un programma di riproduzione assistita), la somministrazione di Puregon® deve essere interrotta. In questo caso il concepimento deve essere evitato e l' hCG non deve essere somministrata poiché essa può indurre, in aggiunta all' ovulazione multipla, la sindrome da iperstimolazione ovarica.

I sintomi e segni clinici di una lieve sindrome da iperstimolazione ovarica sono dolore addominale, nausea, diarrea ed un lieve o modico aumento di volume delle ovaie, con presenza di formazioni cistiche. In rari casi, una sindrome da iperstimolazione ovarica grave può mettere in pericolo la vita della paziente. In questi casi è caratteristica la presenza di grosse cisti ovariche (tendenti alla rottura), ascite, spesso idrotorace ed aumento del peso corporeo. Alla terapia con gonadotropina sono stati associati rari casi di processi tromboembolici a carico delle arterie che si possono verificare anche con Puregon®/hCG.

4.5 INTERAZIONI MEDICAMENTOSE ED ALTRI TIPI DI INTERAZIONE

L' uso concomitante di Puregon® e clomifene citrato può far aumentare la risposta follicolare. Dopo la soppressione ipofisaria provocata con un agonista del GnRH, per ottenere una adeguata risposta follicolare può essere necessaria una dose più alta di Puregon®.

4.6 GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

Puregon® non deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento.

4.7 EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE E SULL' USO DI MACCHINARI

Da quanto è dato sapere, questo medicinale non ha effetti sullo stato di vigilanza e la capacità di concentrazione.

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

Nel 5% dei soggetti trattati con Puregon® è stata osservata iperstimolazione ovarica non desiderata. I sintomi caratteristici di questa condizione sono stati descritti al paragrafo 4.4 "Avvertenze particolari e speciali precauzioni per l' uso".
L' impiego clinico di Puregon® per via i.m. o s.c. può provocare reazioni al sito di iniezione quali bruciore, dolore, arrossamento, tumefazione e prurito, la maggior parte delle quali di lieve entità.
Non sono state osservate reazioni generalizzate.

Durante la terapia non è stata osservata formazione di anticorpi anti-betafollitropina o di proteine derivate da cellule-ospiti

E stato osservato un lieve incremento del rischio di gravidanze extra-uterine e plurigemellari.
In casi rari, fenomeni di tromboembolia arteriosa sono stati associati al trattamento con menotropina/gonadotropina corionica umana. Ciò può verificarsi anche con la terapia a base di Puregon®/hCG.

4.9 SOVRADOSAGGIO

Non sono disponibili dati sulla tossicità acuta di Puregon® nella specie umana; tuttavia, in studi condotti negli animali è stato dimostrato che la tossicità acuta di Puregon® e dei preparati a base di gonadotropine urinarie è molto bassa. Un dosaggio eccessivamente elevato di FSH può portare alla iperstimolazione delle ovaie (vedere paragrafo 4.4, Iperstimolazione ovarica non desiderata).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE (classificazione ATC: Gonadotropine, G03G)

Puregon® contiene FSH ricombinante. Esso è prodotto da una linea di cellule ovariche di hamster cinese modificate con subunità geniche di FSH umano, con tecnica del DNA ricombinante. La sequenza amino-acidica primaria è identica a quella dell' FSH naturale umano. E noto che vi sono piccole differenze nella catena glucidica.
L' FSH è indispensabile per la normale crescita e maturazione dei follicoli e per la steroidogenesi gonadica. Nella donna, la quantità di FSH è critica per l'inizio e la durata dello sviluppo follicolare e conseguentemente per il numero e la coordinazione temporale dei follicoli che raggiungeranno la maturità.Puregon® può dunque essere usato per stimolare lo sviluppo follicolare e per favorire la produzione steroidea, in casi selezionati di alterata funzione gonadica. Inoltre Puregon® può essere usato per provocare lo sviluppo di più follicoli in programmi di riproduzione assistita, per esempio fertilizzazione in vitro/trasferimento dell' embrione (IVF/ET), trasferimento intratubarico del gamete (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di sperma (ICSI).
Il trattamento con Puregon® è generalmente seguito da somministrazione di hCG per indurre la fase conclusiva della maturazione follicolare, la ripresa della meiosi e la rottura del follicolo.

5.2 PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

Dopo somministrazione intramuscolare o sottocutanea di Puregon®, le concentrazioni massime di FSH sono raggiunte entro circa 12 ore. A causa del prolungato rilascio dal sito di iniezione e della emivita di eliminazione di circa 40 ore (12-70 ore), i livelli di FSH rimangono elevati per 24-48 ore. Dato il valore relativamente elevato della emivita di eliminazione, dopo somministrazioni ripetute dello stesso dosaggio le concentrazioni plasmatiche di FSH sono approssimativamente 1,5-2,5 volte più alte rispetto a quelle che si hanno dopo somministrazione unica. Questo aumento contribuisce al raggiungimento di livelli terapeutici di FSH.
Non ci sono significative differenze farmacocinetiche tra somministrazione intramuscolare e somministrazione sottocutanea di Puregon®; entrambe presentano una biodisponibilità assoluta di circa il 77%.
Essendo l' FSH ricombinante molto simile dal punto di vista biochimico all'FSH umano, esso è distribuito, metabolizzato ed escreto allo stesso modo.

5.3 DATI SULLA SICUREZZA PRECLINICA

La somministrazione unica di Puregon® al ratto non ha indotto effetti tossici significativi. Negli studi sulla somministrazione ripetuta nel ratto (2 settimane) e nel cane (13 settimane) di dosi fino a 100 volte la dose massima nella specie umana, Puregon® non ha provocato effetti tossici significativi.
Puregon® non ha mostrato potere mutageno sia nel test di Ames sia nel test di aberrazione cromosomica con linfociti umani in vitro.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DELGI ECCIPIENTI

La polvere per iniezioni contiene saccarosio, citrato di sodio e polisorbato 20. Per aggiustare il pH può essere aggiunto idrossido di sodio e/o acido cloridrico.
La fiala di solvente contiene cloruro di sodio (4,5 mg) ed acqua per iniezioni (1,0 ml).
La qualità di tutti gli eccipienti corrisponde alle specifiche della Farmacopea Europea (Farm. Eur.).

6.2 INCOMPATIBILITÀ

Incompatibilità con altri medicinali non è stata studiata; pertanto deve essere evitata la miscela con altri farmaci.

6.3 DURATA DI STABILITÀ

Il periodo di validità di Puregon® è di 2 anni, se conservato alle condizioni specificate al paragrafo 6.4.
Puregon® può essere utilizzato sino alla data di scadenza indicata sulla confezione.

6.4 SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.
Tenere Puregon® fuori della portata dei bambini.

6.5 NATURA E CAPACITÀ DEI CONTENITORI

Le confezioni di Puregon® contengono:
1 flaconcino di beta-follitropina + 1 fiala di solvente
3 flaconcini di beta-follitropina + 3 fiale di solvente
5 flaconcini di beta-follitropina + 5 fiale di solvente
10 flaconcini di beta-follitropina + 10 fiale di solvente
I flaconcini di Puregon® contengono una massa liofilizzata sterile (corrispondente a 75 U.I. di attività FSH).
Le fiale di solvente contengono 1 ml di soluzione salina allo 0,45%.

6.6 ISTRUZIONI PER L' USO

Puregon® deve essere ricostituito con il solvente, mediante lieve agitazione. Evitare lo scuotimento vigoroso. Non usare la soluzione nel caso siano presenti in essa particelle o qualora essa non risulti limpida.
Il contenuto del flaconcino deve essere utilizzato subito dopo la ricostituzione.
Dopo l' uso, gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

Organon (Ireland) Ltd., PO Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublino, Irlanda.

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

....

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE

....

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

....

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

Puregon® 100 U.I.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Puregon® è costituito da una polvere liofilizzata e da un solvente per la ricostituzione. La polvere per iniezioni contiene il principio attivo, l'ormone follicolo-stimolante ricombinante (FSH) (INN proposta: beta-follitropina).
Un contenitore di Puregon® contiene 100 U.I. di attività FSH, corrispondenti a 10 microgrammi di proteina (bioattività specifica in vivo corrispondente a circa 10.000 U.I. FSH/mg di proteina[8]). Puregon® si presenta sotto forma di sfera liofilizzata o liosfera.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per preparazione iniettabile. Prima dell'uso Puregon® viene ricostituito con il solvente per uso parenterale fornito.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Puregon® è indicato nel trattamento della infertilità femminile nelle seguenti condizioni cliniche:

- Anovulazione (inclusa la malattia policistica dell'ovaio, PCOD) in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.
- Iperstimolazione controllata delle ovaie, per indurre lo sviluppo di follicoli multipli, nei protocolli di riproduzione assistita [per es. fertilizzazione in vitro/trasferimento dell' embrione (IVF/ET), trasferimento intratubarico del gamete (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di sperma (ICSI)].

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

In generale
Le dosi qui di seguito raccomandate sono in linea con quelle di norma impiegate per l' FSH urinario. Questi dosaggi sono stati anche utilizzati in studi clinici controllati condotti con Puregon® ed FSH urinario. In questi studi è stato dimostrato che Puregon® è più efficace dell' FSH urinario in termini di dose totale (più bassa) e di durata del trattamento (più breve), necessarie per ottenere condizioni pre-ovulatorie.
Pertanto, può essere appropriato somministrare un dosaggio di Puregon® più basso di quello dell' FSH urinario. Questa raccomandazione è pertinente non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare, ma anche per ridurre il rischio di iperstimolazione ovarica indesiderata. Per questo motivo, la presentazione di Puregon® comprende i dosaggi 50 e 100 U.I..

---

[8] come determinato con il saggio (Farm. Eur.) per la bioattività in vivo di FSH e sulla base del coefficiente di estinzione molare a 277 nm
(E_S; mg^{-1} cm^{-1}) = 1 066.

Posologia

Esistono nello stesso soggetto e tra soggetti diversi notevoli variazioni nella risposta delle ovaie alle gonadotropine esogene. Questo rende impossibile definire uno schema di dosaggio unico. Le dosi pertanto devono essere aggiustate individualmente secondo la risposta ovarica. Questo richiede l' esame ecografico ed il monitoraggio dei livelli di estradiolo.

Dopo soppressione ipofisaria indotta con un agonista del GnRH, per ottenere una adeguata risposta follicolare può essere necessaria una dose maggiore di Puregon®.

L' esperienza clinica con Puregon® si basa su un periodo sino a tre cicli terapeutici per entrambe le indicazioni. L'insieme delle esperienze con la IVF indica che, di norma, il grado di successo del trattamento rimane invariato durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire progressivamente.

- Anovulazione

  In generale, è consigliato uno schema sequenziale di trattamento. Esso inizia di solito con la somministrazione giornaliera di 75 U.I. di attività FSH per almeno 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata fino a che la crescita del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo indicano una adeguata risposta farmacodinamica. Un incremento giornaliero dei livelli di estradiolo del 40-100% è considerato ottimale.

  La dose giornaliera è somministrata fino a quando non si raggiungono condizioni pre-ovulatorie, cioè fin quando non vi è evidenza ecografica di un follicolo dominante di almeno 18 mm di diametro e/o quando i livelli plasmatici di estradiolo non sono saliti a 300-900 pg/ml (1000-3000 pmol/litro). Di solito, per ottenere questa condizione sono sufficienti 7-14 giorni di trattamento. La somministrazione di Puregon® è allora interrotta e l' ovulazione può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

  Se il numero di follicoli maturati è troppo elevato o se i livelli di estradiolo aumentano troppo rapidamente, cioè più del doppio ogni giorno, per 2 o 3 giorni consecutivi, la dose giornaliera deve essere ridotta.

  Dal momento che follicoli con diametro superiore a 14 mm possono esitare in gravidanza, più follicoli pre-ovulatori di diametro superiore a 14 mm comportano il rischio di gravidanze multiple. In questo caso la hCG non deve essere somministrata ed il concepimento deve essere evitato, allo scopo di prevenire gravidanze multiple.

- Iperstimolazione ovarica controllata nei programmi di riproduzione assistita.

  Esistono numerosi protocolli di stimolazione. Viene raccomandata una dose iniziale di 150-225 U.I., per almeno i primi 4 giorni. Successivamente la dose può essere adattata individualmente, in base alla risposta ovarica. In studi clinici si è visto che sono sufficienti dosi di mantenimento varianti da 75 a 375 U.I. per 6-12 giorni, anche se può essere necessario un trattamento più lungo. Puregon® può essere somministrato sia da solo che in associazione con un agonista del GnRH, al fine di prevenire una luteinizzazione precoce. In questo caso possono essere necessarie dosi di Puregon® più elevate.

  La risposta ovarica è controllata mediante ecografia e determinazione dei livelli plasmatici di estradiolo. Quando la valutazione ecografica indica la presenza di almeno 3 follicoli di 16-20 mm di diametro e vi è prova di una buona risposta dell' estradiolo (livelli plasmatici di circa 300-400 pg/ml (1000-1300 pmol/l) per ciascun follicolo con un diametro superiore a 18 mm), la fase finale di maturazione dei follicoli è indotta somministrando hCG. Il prelievo degli ovociti è eseguito 34-35 ore più tardi.

Metodo di somministrazione
Puregon® deve essere ricostituito con il solvente fornito. La soluzione ricostituita deve essere somministrata immediatamente.
Per evitare che l' iniezione risulti dolorosa e per ridurre il rischio di fuoriuscita del liquido dal sito di iniezione, la soluzione di Puregon® deve essere iniettata lentamente per via intramuscolare o sottocutanea.
L' iniezione per via sottocutanea deve essere eseguita in siti alterni, per prevenire la lipoatrofia.
Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.
L' iniezione sottocutanea di Puregon® può essere praticata dal paziente stesso o da altra persona, dopo adeguata istruzione da parte del medico.
L' autosomministrazione di Puregon® può essere effettuata solo da pazienti ben motivati, adeguatamente addestrati e con possibilità di ottenere consulenza da un esperto.

4.3 CONTROINDICAZIONI

- Tumori dell' ovaio, della mammella, dell' utero, dell' ipofisi o dell' ipotalamo.
- Gravidanza o allattamento
- Sanguinamento vaginale del quale non sia stata posta diagnosi
- Ipersensibilità nei confronti di qualunque componente di Puregon®
- Insufficienza ovarica primaria
- Cisti ovariche od ingrossamento ovarico non dovuti a malattia policistica ovarica (PCOD)
- Malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza.
- Tumori fibroidi dell' utero incompatibili con la gravidanza

4.4 AVVERTENZE PARTICOLARI E SPECIALI PRECAUZIONI PER L USO

- Deve essere esclusa la presenza di endocrinopatie extragonadiche non sotto controllo (ad es. disfunzioni della tiroide, del surrene o della ipofisi).
- In gravidanze ottenute dopo induzione della ovulazione con preparati gonadotropinici vi è un aumentato rischio di gravidanze multiple.
- Non vi sono segnalazioni di ipersensibilità nei confronti di Puregon®; tuttavia non può essere esclusa la possibilità di risposte anafilattiche. La prima iniezione di Puregon® deve pertanto essere praticata esclusivamente sotto diretto controllo medico.
- Dal momento che le donne non fertili sottoposte a fecondazione assistita, in particolare ad IVF, presentano spesso anomalie delle tube, l' incidenza di gravidanze extrauterine può risultare maggiore. È pertanto importante confermare precocemente, mediante ecografia, che si tratta di gravidanza intrauterina.
- La percentuale di interruzioni di gravidanza nelle donne sottoposte ad ART (riproduzione assistita) è più elevata rispetto a quella nella popolazione normale.
- Iperstimolazione ovarica non desiderata

  La valutazione ecografica dello sviluppo follicolare e la determinazione dei livelli di estradiolo devono essere eseguite prima del trattamento e ad intervalli regolari, durante la terapia. Indipendentemente dallo sviluppo di un elevato numero di follicoli, i livelli di estradiolo possono aumentare in modo estremamente rapido, per esempio più del doppio ogni giorno per 2 o 3 giorni consecutivi ed eventualmente raggiungere valori eccessivamente elevati. La diagnosi di iperstimolazione ovarica può essere confermata mediante ecografia.

  Se si verifica una iperstimolazione ovarica indesiderata (cioè non come facente parte di un programma di riproduzione assistita), la somministrazione di Puregon® deve essere interrotta. In questo caso il concepimento deve essere evitato e l' hCG non deve essere somministrata poiché essa può indurre, in aggiunta all' ovulazione multipla, la sindrome da iperstimolazione ovarica.

I sintomi e segni clinici di una lieve sindrome da iperstimolazione ovarica sono dolore addominale, nausea, diarrea ed un lieve o modico aumento di volume delle ovaie, con presenza di formazioni cistiche. In rari casi, una sindrome da iperstimolazione ovarica grave può mettere in pericolo la vita della paziente. In questi casi è caratteristica la presenza di grosse cisti ovariche (tendenti alla rottura), ascite, spesso idrotorace ed aumento del peso corporeo. Alla terapia con gonadotropina sono stati associati rari casi di processi tromboembolici a carico delle arterie che si possono verificare anche con Puregon®/hCG.

4.5 INTERAZIONI MEDICAMENTOSE ED ALTRI TIPI DI INTERAZIONE

L' uso concomitante di Puregon® e clomifene citrato può far aumentare la risposta follicolare. Dopo la soppressione ipofisaria provocata con un agonista del GnRH, per ottenere una adeguata risposta follicolare può essere necessaria una dose più alta di Puregon®.

4.6 GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

Puregon® non deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento.

4.7 EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE E SULL' USO DI MACCHINARI

Da quanto è dato sapere, questo medicinale non ha effetti sullo stato di vigilanza e la capacità di concentrazione.

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

Nel 5% dei soggetti trattati con Puregon® è stata osservata iperstimolazione ovarica non desiderata. I sintomi caratteristici di questa condizione sono stati descritti al paragrafo 4.4 "Avvertenze particolari e speciali precauzioni per l' uso".
L' impiego clinico di Puregon® per via i.m. o s.c. può provocare reazioni al sito di iniezione quali bruciore, dolore, arrossamento, tumefazione e prurito, la maggior parte delle quali di lieve entità.
Non sono state osservate reazioni generalizzate.

Durante la terapia non è stata osservata formazione di anticorpi anti-betafollitropina o di proteine derivate da cellule-ospiti

E stato osservato un lieve incremento del rischio di gravidanze extra-uterine e plurigemellari. In casi rari, fenomeni di tromboembolia arteriosa sono stati associati al trattamento con menotropina/gonadotropina corionica umana. Ciò può verificarsi anche con la terapia a base di Puregon®/hCG.

4.9 SOVRADOSAGGIO

Non sono disponibili dati sulla tossicità acuta di Puregon® nella specie umana; tuttavia, in studi condotti negli animali è stato dimostrato che la tossicità acuta di Puregon® e dei preparati a base di gonadotropine urinarie è molto bassa. Un dosaggio eccessivamente elevato di FSH può portare alla iperstimolazione delle ovaie (vedere paragrafo 4.4, Iperstimolazione ovarica non desiderata).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE (classificazione ATC: Gonadotropine, G03G)

Puregon® contiene FSH ricombinante. Esso è prodotto da una linea di cellule ovariche di hamster cinese modificate con subunità geniche di FSH umano, con tecnica del DNA ricombinante. La sequenza amino-acidica primaria è identica a quella dell' FSH naturale umano. È noto che vi sono piccole differenze nella catena glucidica.
L' FSH è indispensabile per la normale crescita e maturazione dei follicoli e per la steroidogenesi gonadica. Nella donna, la quantità di FSH è critica per l'inizio e la durata dello sviluppo follicolare e conseguentemente per il numero e la coordinazione temporale dei follicoli che raggiungeranno la maturità.Puregon® può dunque essere usato per stimolare lo sviluppo follicolare e per favorire la produzione steroidea, in casi selezionati di alterata funzione gonadica. Inoltre Puregon® può essere usato per provocare lo sviluppo di più follicoli in programmi di riproduzione assistita, per esempio fertilizzazione in vitro/trasferimento dell' embrione (IVF/ET), trasferimento intratubarico del gamete (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di sperma (ICSI).
Il trattamento con Puregon® è generalmente seguito da somministrazione di hCG per indurre la fase conclusiva della maturazione follicolare, la ripresa della meiosi e la rottura del follicolo.

5.2 PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

Dopo somministrazione intramuscolare o sottocutanea di Puregon®, le concentrazioni massime di FSH sono raggiunte entro circa 12 ore. A causa del prolungato rilascio dal sito di iniezione e della emivita di eliminazione di circa 40 ore (12-70 ore), i livelli di FSH rimangono elevati per 24-48 ore. Dato il valore relativamente elevato della emivita di eliminazione, dopo somministrazioni ripetute dello stesso dosaggio le concentrazioni plasmatiche di FSH sono approssimativamente 1,5-2,5 volte più alte rispetto a quelle che si hanno dopo somministrazione unica. Questo aumento contribuisce al raggiungimento di livelli terapeutici di FSH.
Non ci sono significative differenze farmacocinetiche tra somministrazione intramuscolare e somministrazione sottocutanea di Puregon®; entrambe presentano una biodisponibilità assoluta di circa il 77%.
Essendo l' FSH ricombinante molto simile dal punto di vista biochimico all'FSH umano, esso è distribuito, metabolizzato ed escreto allo stesso modo.

5.3 DATI SULLA SICUREZZA PRECLINICA

La somministrazione unica di Puregon® al ratto non ha indotto effetti tossici significativi. Negli studi sulla somministrazione ripetuta nel ratto (2 settimane) e nel cane (13 settimane) di dosi fino a 100 volte la dose massima nella specie umana, Puregon® non ha provocato effetti tossici significativi.
Puregon® non ha mostrato potere mutageno sia nel test di Ames sia nel test di aberrazione cromosomica con linfociti umani in vitro.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DELGI ECCIPIENTI

La polvere per iniezioni contiene saccarosio, citrato di sodio e polisorbato 20. Per aggiustare il pH può essere aggiunto idrossido di sodio e/o acido cloridrico.
La fiala di solvente contiene cloruro di sodio (4,5 mg) ed acqua per iniezioni (1,0 ml).
La qualità di tutti gli eccipienti corrisponde alle specifiche della Farmacopea Europea (Farm. Eur.).

6.2 INCOMPATIBILITÀ

Incompatibilità con altri medicinali non è stata studiata; pertanto deve essere evitata la miscela con altri farmaci.

6.3 DURATA DI STABILITÀ

Il periodo di validità di Puregon® è di 2 anni, se conservato alle condizioni specificate al paragrafo 6.4.
Puregon® può essere utilizzato sino alla data di scadenza indicata sulla confezione.

6.4 SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.
Tenere Puregon® fuori della portata dei bambini.

6.5 NATURA E CAPACITÀ DEI CONTENITORI

Le confezioni di Puregon® contengono:
1 fiala di beta-follitropina + 1 fiala di solvente
3 fiale di beta-follitropina + 3 fiale di solvente
5 fiale di beta-follitropina + 5 fiale di solvente
10 fiale di beta-follitropina + 10 fiale di solvente
Le fiale di Puregon® contengono una sfera liofilizzata sterile (chiamata liosfera), corrispondente a 100 U.I. di attività FSH.
Le fiale di solvente contengono 1 ml di soluzione salina allo 0,45%.

6.6 ISTRUZIONI PER L' USO

Puregon® deve essere ricostituito con il solvente, mediante lieve agitazione. Evitare lo scuotimento vigoroso. Non usare la soluzione nel caso siano presenti in essa particelle o qualora essa non risulti limpida.
Poiché la fiala, una volta aperta, non può essere richiusa in modo tale da garantire la sterilità del contenuto, la soluzione deve essere usata subito dopo la sua ricostituzione.
Dopo l' uso, gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

Organon (Ireland) Ltd., PO Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublino, Irlanda.

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

....

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE

....

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

Puregon® 150 U.I.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Puregon® è costituito da una polvere liofilizzata e da un solvente per la ricostituzione. La polvere per iniezioni contiene il principio attivo, l'ormone follicolo-stimolante ricombinante (FSH) (INN proposta: beta-follitropina).
Un contenitore di Puregon® contiene 150 U.I. di attività FSH, corrispondenti a 15 microgrammi di proteina (bioattività specifica in vivo corrispondente a circa 10.000 U.I. FSH/mg di proteina[9]). Puregon® si presenta sotto forma di sfera liofilizzata o liosfera.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per preparazione iniettabile. Prima dell'uso Puregon® viene ricostituito con il solvente per uso parenterale fornito.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Puregon® è indicato nel trattamento della infertilità femminile nelle seguenti condizioni cliniche:

- Anovulazione (inclusa la malattia policistica dell'ovaio, PCOD) in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.
- Iperstimolazione controllata delle ovaie, per indurre lo sviluppo di follicoli multipli, nei protocolli di riproduzione assistita [per es. fertilizzazione in vitro/trasferimento dell' embrione (IVF/ET), trasferimento intratubarico del gamete (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di sperma (ICSI)].

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

In generale
Le dosi qui di seguito raccomandate sono in linea con quelle di norma impiegate per l' FSH urinario. Questi dosaggi sono stati anche utilizzati in studi clinici controllati condotti con Puregon® ed FSH urinario. In questi studi è stato dimostrato che Puregon® è più efficace dell' FSH urinario in termini di dose totale (più bassa) e di durata del trattamento (più breve), necessarie per ottenere condizioni pre-ovulatorie.
Pertanto, può essere appropriato somministrare un dosaggio di Puregon® più basso di quello dell' FSH urinario. Questa raccomandazione è pertinente non solo per ottimizzare lo sviluppo follicolare, ma anche per ridurre il rischio di iperstimolazione ovarica indesiderata. Per questo motivo, la presentazione di Puregon® comprende i dosaggi 50 e 100 U.I..

---

[9] come determinato con il saggio (Farm. Eur.) per la bioattività in vivo di FSH e sulla base del coefficiente di estinzione molare a 277 nm
(E_S; $mg^{-1}.cm^{-1}$) = 1.066.

Posologia
Esistono nello stesso soggetto e tra soggetti diversi notevoli variazioni nella risposta delle ovaie alle gonadotropine esogene. Questo rende impossibile definire uno schema di dosaggio unico. Le dosi pertanto devono essere aggiustate individualmente secondo la risposta ovarica. Questo richiede l' esame ecografico ed il monitoraggio dei livelli di estradiolo.

Dopo soppressione ipofisaria indotta con un agonista del GnRH, per ottenere una adeguata risposta follicolare può essere necessaria una dose maggiore di Puregon®.

L' esperienza clinica con Puregon® si basa su un periodo sino a tre cicli terapeutici per entrambe le indicazioni. L'insieme delle esperienze con la IVF indica che, di norma, il grado di successo del trattamento rimane invariato durante i primi quattro tentativi, per poi diminuire progressivamente.

- Anovulazione
  In generale, è consigliato uno schema sequenziale di trattamento. Esso inizia di solito con la somministrazione giornaliera di 75 U.I. di attività FSH per almeno 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata fino a che la crescita del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo indicano una adeguata risposta farmacodinamica. Un incremento giornaliero dei livelli di estradiolo del 40-100% è considerato ottimale.
  La dose giornaliera è somministrata fino a quando non si raggiungono condizioni pre-ovulatorie, cioè fin quando non vi è evidenza ecografica di un follicolo dominante di almeno 18 mm di diametro e/o quando i livelli plasmatici di estradiolo non sono saliti a 300-900 pg/ml (1000-3000 pmol/litro). Di solito, per ottenere questa condizione sono sufficienti 7-14 giorni di trattamento. La somministrazione di Puregon® è allora interrotta e l' ovulazione può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).
  Se il numero di follicoli maturati è troppo elevato o se i livelli di estradiolo aumentano troppo rapidamente, cioè più del doppio ogni giorno, per 2 o 3 giorni consecutivi, la dose giornaliera deve essere ridotta.
  Dal momento che follicoli con diametro superiore a 14 mm possono esitare in gravidanza, più follicoli pre-ovulatori di diametro superiore a 14 mm comportano il rischio di gravidanze multiple. In questo caso la hCG non deve essere somministrata ed il concepimento deve essere evitato, allo scopo di prevenire gravidanze multiple.

- Iperstimolazione ovarica controllata nei programmi di riproduzione assistita.

Esistono numerosi protocolli di stimolazione. Viene raccomandata una dose iniziale di 150-225 U.I., per almeno i primi 4 giorni. Successivamente la dose può essere adattata individualmente, in base alla risposta ovarica. In studi clinici si è visto che sono sufficienti dosi di mantenimento varianti da 75 a 375 U.I. per 6-12 giorni, anche se può essere necessario un trattamento più lungo. Puregon® può essere somministrato sia da solo che in associazione con un agonista del GnRH, al fine di prevenire una luteinizzazione precoce. In questo caso possono essere necessarie dosi di Puregon® più elevate.
La risposta ovarica è controllata mediante ecografia e determinazione dei livelli plasmatici di estradiolo. Quando la valutazione ecografica indica la presenza di almeno 3 follicoli di 16-20 mm di diametro e vi è prova di una buona risposta dell' estradiolo (livelli plasmatici di circa 300-400 pg/ml (1000-1300 pmol/l) per ciascun follicolo con un diametro superiore a 18 mm), la fase finale di maturazione dei follicoli è indotta somministrando hCG. Il prelievo degli ovociti è eseguito 34-35 ore più tardi.

Metodo di somministrazione
Puregon® deve essere ricostituito con il solvente fornito. La soluzione ricostituita deve essere somministrata immediatamente.
Per evitare che l' iniezione risulti dolorosa e per ridurre il rischio di fuoriuscita del liquido dal sito di iniezione, la soluzione di Puregon® deve essere iniettata lentamente per via intramuscolare o sottocutanea.
L' iniezione per via sottocutanea deve essere eseguita in siti alterni, per prevenire la lipoatrofia.
Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.
L' iniezione sottocutanea di Puregon® può essere praticata dal paziente stesso o da altra persona, dopo adeguata istruzione da parte del medico.
L' autosomministrazione di Puregon® può essere effettuata solo da pazienti ben motivati, adeguatamente addestrati e con possibilità di ottenere consulenza da un esperto.

4.3 CONTROINDICAZIONI

- Tumori dell' ovaio, della mammella, dell' utero, dell' ipofisi o dell' ipotalamo.
- Gravidanza o allattamento
- Sanguinamento vaginale del quale non sia stata posta diagnosi
- Ipersensibilità nei confronti di qualunque componente di Puregon®
- Insufficienza ovarica primaria
- Cisti ovariche od ingrossamento ovarico non dovuti a malattia policistica ovarica (PCOD)
- Malformazioni degli organi sessuali incompatibili con la gravidanza.
- Tumori fibroidi dell' utero incompatibili con la gravidanza

4.4 AVVERTENZE PARTICOLARI E SPECIALI PRECAUZIONI PER L USO

- Deve essere esclusa la presenza di endocrinopatie extragonadiche non sotto controllo (ad es. disfunzioni della tiroide, del surrene o della ipofisi).
- In gravidanze ottenute dopo induzione della ovulazione con preparati gonadotropinici vi è un aumentato rischio di gravidanze multiple.
- Non vi sono segnalazioni di ipersensibilità nei confronti di Puregon®; tuttavia non può essere esclusa la possibilità di risposte anafilattiche. La prima iniezione di Puregon® deve pertanto essere praticata esclusivamente sotto diretto controllo medico.
- Dal momento che le donne non fertili sottoposte a fecondazione assistita, in particolare ad IVF, presentano spesso anomalie delle tube, l' incidenza di gravidanze extrauterine può risultare maggiore. È pertanto importante confermare precocemente, mediante ecografia, che si tratta di gravidanza intrauterina.
- La percentuale di interruzioni di gravidanza nelle donne sottoposte ad ART (riproduzione assistita) è più elevata rispetto a quella nella popolazione normale.
- Iperstimolazione ovarica non desiderata

  La valutazione ecografica dello sviluppo follicolare e la determinazione dei livelli di estradiolo devono essere eseguite prima del trattamento e ad intervalli regolari, durante la terapia. Indipendentemente dallo sviluppo di un elevato numero di follicoli, i livelli di estradiolo possono aumentare in modo estremamente rapido, per esempio più del doppio ogni giorno per 2 o 3 giorni consecutivi ed eventualmente raggiungere valori eccessivamente elevati. La diagnosi di iperstimolazione ovarica può essere confermata mediante ecografia.

  Se si verifica una iperstimolazione ovarica indesiderata (cioè non come facente parte di un programma di riproduzione assistita), la somministrazione di Puregon® deve essere interrotta. In questo caso il concepimento deve essere evitato e l' hCG non deve essere somministrata poiché essa può indurre, in aggiunta all' ovulazione multipla, la sindrome da iperstimolazione ovarica.

I sintomi e segni cliniei di una lieve sindrome da iperstimolazione ovarica sono dolore addominale, nausea, diarrea ed un lieve o modico aumento di volume delle ovaie, con presenza di formazioni cistiche. In rari casi, una sindrome da iperstimolazione ovarica grave può mettere in pericolo la vita della paziente. In questi casi è caratteristica la presenza di grosse cisti ovariche (tendenti alla rottura), ascite, spesso idrotorace ed aumento del peso corporeo. Alla terapia con gonadotropina sono stati associati rari casi di processi tromboembolici a carico delle arterie che si possono verificare anche con Puregon®/hCG.

4.5 INTERAZIONI MEDICAMENTOSE ED ALTRI TIPI DI INTERAZIONE

L' uso concomitante di Puregon® e clomifene citrato può far aumentare la risposta follicolare. Dopo la soppressione ipofisaria provocata con un agonista del GnRH, per ottenere una adeguata risposta follicolare può essere necessaria una dose più alta di Puregon®.

4.6 GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO

Puregon® non deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento.

4.7 EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE E SULL' USO DI MACCHINARI

Da quanto è dato sapere, questo medicinale non ha effetti sullo stato di vigilanza e la capacità di concentrazione.

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

Nel 5% dei soggetti trattati con Puregon® è stata osservata iperstimolazione ovarica non desiderata. I sintomi caratteristici di questa condizione sono stati descritti al paragrafo 4.4 "Avvertenze particolari e speciali precauzioni per l' uso".
L' impiego clinico di Puregon® per via i.m. o s.c. può provocare reazioni al sito di iniezione quali bruciore, dolore, arrossamento, tumefazione e prurito, la maggior parte delle quali di lieve entità.
Non sono state osservate reazioni generalizzate.

Durante la terapia non è stata osservata formazione di anticorpi anti-betafollitropina o di proteine derivate da cellule-ospiti

E stato osservato un lieve incremento del rischio di gravidanze extra-uterine e plurigemellari.
In casi rari, fenomeni di tromboembolia arteriosa sono stati associati al trattamento con menotropina/gonadotropina corionica umana. Ciò può verificarsi anche con la terapia a base di Puregon®/hCG.

4.9 SOVRADOSAGGIO

Non sono disponibili dati sulla tossicità acuta di Puregon® nella specie umana; tuttavia, in studi condotti negli animali è stato dimostrato che la tossicità acuta di Puregon® e dei preparati a base di gonadotropine urinarie è molto bassa. Un dosaggio eccessivamente elevato di FSH può portare alla iperstimolazione delle ovaie (vedere paragrafo 4.4, Iperstimolazione ovarica non desiderata).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE (classificazione ATC: Gonadotropine, G03G)

Puregon® contiene FSH ricombinante. Esso è prodotto da una linea di cellule ovariche di hamster cinese modificate con subunità geniche di FSH umano, con tecnica del DNA ricombinante. La sequenza amino-acidica primaria è identica a quella dell' FSH naturale umano. È noto che vi sono piccole differenze nella catena glucidica.
L' FSH è indispensabile per la normale crescita e maturazione dei follicoli e per la steroidogenesi gonadica. Nella donna, la quantità di FSH è critica per l'inizio e la durata dello sviluppo follicolare e conseguentemente per il numero e la coordinazione temporale dei follicoli che raggiungeranno la maturità.Puregon® può dunque essere usato per stimolare lo sviluppo follicolare e per favorire la produzione steroidea, in casi selezionati di alterata funzione gonadica. Inoltre Puregon® può essere usato per provocare lo sviluppo di più follicoli in programmi di riproduzione assistita, per esempio fertilizzazione in vitro/trasferimento dell' embrione (IVF/ET), trasferimento intratubarico del gamete (GIFT) e iniezione intracitoplasmatica di sperma (ICSI).
Il trattamento con Puregon® è generalmente seguito da somministrazione di hCG per indurre la fase conclusiva della maturazione follicolare, la ripresa della meiosi e la rottura del follicolo.

5.2 PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

Dopo somministrazione intramuscolare o sottocutanea di Puregon®, le concentrazioni massime di FSH sono raggiunte entro circa 12 ore. A causa del prolungato rilascio dal sito di iniezione e della emivita di eliminazione di circa 40 ore (12-70 ore), i livelli di FSH rimangono elevati per 24-48 ore. Dato il valore relativamente elevato della emivita di eliminazione, dopo somministrazioni ripetute dello stesso dosaggio le concentrazioni plasmatiche di FSH sono approssimativamente 1,5-2,5 volte più alte rispetto a quelle che si hanno dopo somministrazione unica. Questo aumento contribuisce al raggiungimento di livelli terapeutici di FSH.
Non ci sono significative differenze farmacocinetiche tra somministrazione intramuscolare e somministrazione sottocutanea di Puregon®; entrambe presentano una biodisponibilità assoluta di circa il 77%.
Essendo l' FSH ricombinante molto simile dal punto di vista biochimico all'FSH umano, esso è distribuito, metabolizzato ed escreto allo stesso modo.

5.3 DATI SULLA SICUREZZA PRECLINICA

La somministrazione unica di Puregon® al ratto non ha indotto effetti tossici significativi. Negli studi sulla somministrazione ripetuta nel ratto (2 settimane) e nel cane (13 settimane) di dosi fino a 100 volte la dose massima nella specie umana, Puregon® non ha provocato effetti tossici significativi.
Puregon® non ha mostrato potere mutageno sia nel test di Ames sia nel test di aberrazione cromosomica con linfociti umani in vitro.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DELGI ECCIPIENTI

La polvere per iniezioni contiene saccarosio, citrato di sodio e polisorbato 20. Per aggiustare il pH può essere aggiunto idrossido di sodio e/o acido cloridrico.
La fiala di solvente contiene cloruro di sodio (4,5 mg) ed acqua per iniezioni (1,0 ml).
La qualità di tutti gli eccipienti corrisponde alle specifiche della Farmacopea Europea (Farm. Eur.).

6.2 INCOMPATIBILITÀ

Incompatibilità con altri medicinali non è stata studiata; pertanto deve essere evitata la miscela con altri farmaci.

6.3 DURATA DI STABILITÀ

Il periodo di validità di Puregon® è di 2 anni, se conservato alle condizioni specificate al paragrafo 6.4.
Puregon® può essere utilizzato sino alla data di scadenza indicata sulla confezione.

6.4 SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.
Tenere Puregon® fuori della portata dei bambini.

6.5 NATURA E CAPACITÀ DEI CONTENITORI

Le confezioni di Puregon® contengono:
1 fiala di beta-follitropina + 1 fiala di solvente
3 fiale di beta-follitropina + 3 fiale di solvente
5 fiale di beta-follitropina + 5 fiale di solvente
10 fiale di beta-follitropina + 10 fiale di solvente
Le fiale di Puregon® contengono una sfera liofilizzata sterile (chiamata liosfera), corrispondente a 150 U.I. di attività FSH.
Le fiale di solvente contengono 1 ml di soluzione salina allo 0,45%.

6.6 ISTRUZIONI PER L' USO

Puregon® deve essere ricostituito con il solvente, mediante lieve agitazione. Evitare lo scuotimento vigoroso. Non usare la soluzione nel caso siano presenti in essa particelle o qualora essa non risulti limpida.
Poiché la fiala, una volta aperta, non può essere richiusa in modo tale da garantire la sterilità del contenuto, la soluzione deve essere usata subito dopo la sua ricostituzione.
Dopo l' uso, gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

Organon (Ireland) Ltd., PO Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublino, Irlanda.

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

....

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE

....

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

....

ALLEGATO II
AUTORIZZAZIONE DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. DETENTORI DELLE AUTORIZZAZIONI DI FABBRICAZIONE

Fabbricante del prodotto finito Puregon 75 IU liofilizzato:
- N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, Olanda

Autorizzazione di fabbricazione rilasciata dal Ministero della Sanità e dell'Igiene Ambientale olandese il 6 ottobre 1981

Fabbricante del prodotto finito Puregon 50, 100 e 150 IU liosfere:
- N.V. Organon, P.O. Box 20, 5340 BH Oss, Olanda

Autorizzazione di fabbricazione rilasciata dal Ministero della Sanità e dell'Igiene Ambientale olandese il 6 ottobre 1981
- Organon (Irlanda), Ltd, P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co Dublino, Irlanda

L'autorizzazione di fabbricazione è stata rilasciata dal Ministero della sanità irlandese il 2 dicembre 1993. L'impianto di fabbricazione del prodotto finito è stato oggetto di un'ispezione, con esito positivo, dal "Irish National Drugs Advisory Board" il 16 Febbraio ed il 27 Settembre 1995.

Fabbricante responsabile della consegna delle partite nell'Unione europea:
- Organon (Irlanda), Ltd, P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co Dublino, Irlanda

B. CONDIZIONI O RESTRIZIONI DI FORNITURA ED IMPIEGO

Prodotto medicinale soggetto a speciale prescrizione medica rinnovabile

C. OBBLIGHI SPECIFICI ASSEGNATI AL TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

La ditta deve presentare per la revisione, entro 6 mesi dalla data del parere positivo del CPMP, i dati riguardanti:

COLTURA
* IPCS: concentrazione del lattato da verificare a intervalli regolari per i prossimi 5 lotti, nonché valutazione dell'incidenza del monitoraggio sull'aumento del livello di garanzia della produzione.

PURIFICAZIONE
* Rosso fenolo: la clearance del rosso fenolo per diafiltrazione e colonna di Q-sefarosio sara testata nei primi cinque lotti prodotti.

  Tempo massimo di conservazione per i prodotti intermedi: proposta per il period di validatà dei prodotti intermedi.

CARATTERIZZAZIONE/TEST

* Deamidazione: sono previsti ulteriori esperimenti per valutare la definizione di una specifica.

Ulteriori dati dovranno essere presentati entro dodici mesi a partire dalla data del parere positivo del CPMP:

Una relazione semestrale devee essere presentata per i seguenti tests:

Composizione in carboidrati: le determinazioni in corsò saranno riportate in relazioni semestrali sull'avanzamento dei lavori: verrà elaborata una proposta di specifiche.

N-terminale di due subunità: la determinazione proseguirà e sarà oggetto di relazioni su base continua.

IEF scanning: sviluppo di questo o di altri metodi per quantificare la distribuzione dell'iso-ormone. I dati saranno riportati semestralmente insieme ad una proposta di limiti per le bande maggiori.

Sviluppo di une presentazione in flaconcino: invio di una relazione entro 12 mesi.

BANCA CELLULARE: ***stabilità genetica***

PPCP: Southern blot analysis su tre futuri lotti di PPCP DNA utilizzando specifiche sonde α e β.

PPCP: studi con FISH saranno effettuati su tre futuri lotti di PPCP.

COLTURA

Studio dell'omissione di antibiotici su due lotti: Variazione Tipo II.

Possibilità di vita delle cellule IPC: valutazione di sei lotti di produzione.

Il contenuto in DNA del sopranatante cellulare di sei lotti verrà esaminato.

CARATTERIZZAZIONE/TESTS

Lo studio sulla disposizione dei legami disolfuro sarà oggetto di una relazione.

Ossidazione: sviluppo di procedure di RH-HPLC e di mappatura peptidica assieme a proposta di specifiche.

C-terminale: da determinare in tre lotti.

Limite in proteine: il limite di 10-100 mcg/mg solidi verrà riconsiderato e sarà presentata una proposta per specifiche più ristrette.

Oligomeri e subunità: presentazione di una relazione con dati e modifiche delle specifiche per la sostanza attiva e il prodotto finito.

Studi successivi all'immissione in commercio relativi al Puregon®

Il piano di studi relativo al Puregon®, proposto dalla ditta produttrice nel novembre 1995, come figura nella pagina successiva, sarà soggetto ad un aggiornamento periodico.

Gli aspetti di sicurezza saranno oggetto di monitoraggio e gli Aes e SAEs verificatisi nel corso degli studi in questione saranno comunicati all'EMEA, al relatore, al correlatore e ai membri del CPMP conformemente alle norme internazionali.

Le relazioni finali degli ulteriori studi clinici relativi al Puregon® saranno disponibili sei mesi dopo la valutazione dell'ultimo studio effettuato. Le relazioni saranno presentate all'EMEA, al relatore e agli Stati Membri.

Protocollo	**Titolo dello studio**	**N° di soggetti**	**Via di sommi-nistr.**	**Inizio dello studio**	**Ultima valutazione dello studio**	**Data di presentazione della relazione finale**
37618	Ipogonadismo maschile	30	SC	Gennaio 1996	Dic. 1997	Giugno 1998
37619	Sub-Fertilità maschile	50-100	SC	Gennaio 1996	Luglio 1997	Dicembre 1998
37620	Clomid® vs Puregon® in OI	2 x 20	SC	Gennaio 1996	Dic. 1996	Giugno 1997
37621	Antagonista GnRH in OI	50	SC	Gennaio 1996	Gennaio 1997	Luglio 1997
37622	OI trasformato in IVF	100-200	SC	Gennaio 1996	Giugno 1997	Novembre 1997
37623	Puregon® vs. Gonal-F®	2 x 20	SC	Gennaio 1996	Marzo 1996	Agosto 1997
37624	Dose multipla SC-PK	4 x 12	SC/IM	Sett. 1995	Nov. 1995	Aprile 1996
37625	Qualità oocito	3 x 10	SC	Gennaio 1996	Giugno 1996	Novembre 1996
MS1	100-200 U.I., IVF	200	SC	Maggio 1996	Ottobre 1997	Marzo 1998
MS2	50 U.I. vs. 75 U.I., IVF	200	SC	Maggio 1996	Ottobre 1997	Marzo 1998
MS3	Fattori di prognosi dell'IVF	200	SC	Maggio 1996	Ottobre 1997	Marzo 1998
MS5	ICSI	40	SC	Maggio 1996	Maggio 1997	Ottobre 1997
058-001	SC vs. IM in OI	500	SC/IM	Aprile 1996	Aprile 1997	Settembre 1997
058-002	Follow-up 058-001	Basato su PR 001		Luglio 1996	Ottobre 1997	Marzo 1998

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Testo per l'astuccio

1 fiala contenente polvere per iniezione
1 fiala contenente 1 ml di solvente

Puregon®
50 U.I.
beta-follitropina

Una fiala di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 50 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto della fiala deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:
Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'astuccio

3 fiale contenenti polvere per iniezione
3 fiale contenenti 1 ml di solvente

Puregon®
50 U.I.
beta-follitropina

Una fiala di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 50 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto di ogni fiala deve essere usato una solà volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:

Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'astuccio

5 fiale contenenti polvere per iniezione
5 fiale contenenti 1 ml di solvente

Puregon
50 U.I.
beta-follitropina

Una fiala di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 50 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di sòlvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto di ogni fiala deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:

Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'astuccio

10 fiale contenenti polvere per iniezione
10 fiale contenenti 1 ml di solvente

Puregon
50 U.I.
beta-follitropina

Una fiala di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 50 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto di ogni fiala deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:
Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'etichetta della fiala

Puregon®
50 U.I.
beta-follitropina

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
50 U.I.(FSH)
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.
Data di scadenza:
Lotto n°

Organon (Ireland) Ltd.

Testo per la fiala di solvente

1 ml di solvente per iniezione per PUREGON®

Soluzione di sodio cloruro allo 0.45%

Lotto/confezione n°.:

Data di scadenza:

Organon (Ireland) Ltd., Ireland

Testo per l'astuccio

1 flaconcino contenente polvere per iniezione
1 fiala contenente 1 ml di solvente

Puregon®
75 U.I.
beta-follitropina.

Un flaconcino di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 75 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto del flaconcino deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:
Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'astuccio

3 flaconcini contenenti polvere per iniezione
3 fiale contenenti 1 ml di solvente

Puregon®
75 U.I.
beta-follitropina

Un flaconcino di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 75 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto di ogni flaconcino deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:
Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'astuccio

5 flaconcini contenenti polvere per iniezione
5 fiale contenenti 1 ml di solvente

Puregon
75 U.I.
beta-follitropina

Un flaconcino di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 75 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto di ogni flaconcino deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:
Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'astuccio

10 flaconcini contenenti polvere per iniezione
10 fiale contenenti 1 ml di solvente

Puregon
75 U.I.
beta-follitropina

Un flaconcini di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 75 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto di ogni flaconcino deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:
Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'etichetta del flaconcino

Puregon®
75 U.I. (FSH)
beta-follitropina

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
75 U.I. (FSH)

Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.
Data di scadenza:
Lotto n°

Organon (Ireland) Ltd.

Testo per la fiala di solvente

1 ml di solvente per iniezione per PUREGON®

Soluzione di sodio cloruro allo 0.45%

Lotto/confezione n°.:

Data di scadenza:

Organon (Ireland) Ltd., Ireland

Testo per l'astuccio

1 fiala contenente polvere per iniezione
1 fiala contenente 1 ml di solvente

Puregon®
100 U.I.
beta-follitropina

Una fiala di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 100 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto della fiala deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:

Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'astuccio

3 fiale contenenti polvere per iniezione
3 fiale contenenti 1 ml di solvente

Puregon®
100 U.I.
beta-follitropina

Una fiala di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 100 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto di ogni fiala deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:
Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'astuccio

5 fiale contenenti polvere per iniezione
5 fiale contenenti 1 ml di solvente

Puregon
100 U.I.
beta-follitropina

Una fiala di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 100 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto di ogni fiala deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:
Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'astuccio

10 fiale contenenti polvere per iniezione
10 fiale contenenti 1 ml di solvente

Puregon
100 U.I.
beta-follitropina

Una fiala di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 100 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto di ogni fiala deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:

Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'etichetta della fiala

Puregon®
100 U.I. (FSH)
beta-follitropina

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
100 U.I. (FSH)

Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.
Data di scadenza:
Lotto n°

Organon (Ireland) Ltd.

Testo per la fiala di solvente

1 ml di solvente per iniezione per PUREGON®

Soluzione di sodio cloruro allo 0.45%

Lotto/confezione n°.:

Data di scadenza:

Organon (Ireland) Ltd., Ireland

Testo per l'astuccio

1 fiala contenente polvere per iniezione
1 fiala contenente 1 ml di solvente

Puregon®
150 U.I.
beta-follitropina

Una fiala di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 150 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto della fiala deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:
Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'astuccio

3 fiale contenenti polvere per iniezione
3 fiale contenenti 1 ml di solvente

Puregon®
150 U.I.
beta-follitropina

Una fiala di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 150 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto di ogni fiala deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:

Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'astuccio

5 fiale contenenti polvere per iniezione
5 fiale contenenti 1 ml di solvente

Puregon
150 U.I.
beta-follitropina

Una fiala di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 150 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto di ogni fiala deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:
Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'astuccio

10 fiale contenenti polvere per iniezione
10 fiale contenenti 1 ml di solvente

Puregon
150 U.I.
beta-follitropina

Una fiala di polvere contiene beta-follitropina corrispondente a 150 U.I. di ormone follicolo-stimolante (FSH).

Eccipienti: saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20.

Una fiala di solvente contiene:
1 ml di soluzione salina allo 0,45%
(sodio cloruro ed acqua per iniezioni)

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
Ricostituire la polvere con il solvente immediatamente prima dell'uso.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.
Il contenuto di ogni fiala deve essere usato una sola volta.
Dopo l'uso gettare via ogni eventuale residuo di soluzione.
Data di scadenza:
Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.

Titolare della autorizzazione alla immissione in commercio:
Organon (Ireland) Ltd
PO Box 2857
Drynam Road
Swords
Co. Dublino
Irlanda

AIC n°
Lotto n°

Testo per l'etichetta della fiala

Puregon®
150 U.I. (FSH)
beta-follitropina

Per somministrazione intramuscolare o sottocutanea
150 U.I. (FSH)

Conservare al di sotto di 30°C. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.
Data di scadenza:
Lotto n°

Organon (Ireland) Ltd.

Testo per la fiala di solvente

1 ml di solvente per iniezione per PUREGON®

Soluzione di sodio cloruro allo 0.45%

Lotto/confezione n°.:

Data di scadenza:

Organon (Ireland) Ltd., Ireland

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo

COSA SI DEVE SAPERE SU PUREGON®

Prima di utilizzare questo medicinale leggere attentamente questo foglio illustrativo, sul quale sono riportate informazioni su Puregon® e sull'uso dei medicinali in genere.
In caso di domande o dubbi, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

NOME DEL MEDICINALE
Il medicinale prescritto si chiama Puregon®.

COMPOSIZIONE E DOSAGGIO- **Cosa contiene il medicinale**
Puregon® contiene un ormone conosciuto come ormone follicolo-stimolante (o FSH), al dosaggio di 50 U.I. per fiala.

Oltre all' FSH, la polvere contiene saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20; il solvente contiene sodio cloruro (4,5 mg) ed acqua per iniezioni (1,0 ml).

FORMA FARMACEUTICA - **Come è composto il medicinale**
Puregon® 50 U.I. viene fornito in una fiala di vetro sotto forma di polvere secca, che deve essere disciolta con il solvente contenuto in una seconda fiala di vetro.
Esso è disponibile in confezioni da 1, 3, 5 e 10 fiale.

CATEGORIA FARMACO-TERAPEUTICA - **Come funziona il medicinale**
Le gonadotropine (compreso l' FSH) ricoprono un ruolo importante nella fertilità e riproduzione umana. L' FSH è necessario, nella donna, per la crescita e la maturazione dei follicoli nelle ovaie.
I follicoli sono piccole vescicole rotonde che contengono le cellule-uovo.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE
Organon (Ireland) Limited, P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublino, Irlanda.

INDICAZIONI - **Quando usare il medicinale**
Puregon® è usato nel trattamento dell'infertilità in ciascuna delle seguenti condizioni:
- In donne che non presentano ovulazione Puregon® può essere impiegato per indurre l' ovulazione in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.
- In donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (ART), ivi comprese la fertilizzazione in vitro (IVF) ed altre metodiche, Puregon® può essere impiegato per indurre lo sviluppo di follicoli multipli.

CONTROINDICAZIONI - **Quando non si deve usare questo medicinale**
Vi sono alcune condizioni mediche nelle quali Puregon® non deve essere impiegato.
Non usare Puregon® in caso di
- tumore dell' ovaio, della mammella, dell' utero, della ghiandola ipofisaria o dell' ipotalamo.
- gravidanza o allattamento al seno
- allergia a qualsiasi componente di Puregon®
- emorragia vaginale grave o irregolare di origine sconosciuta
- cisti ovariche o ingrossamento delle ovaie non causato da malattia dell' ovaio policistico (PCOD).

Questo medicinale non deve essere impiegato se è presente una condizione che renda impossibile una gravidanza normale, vale a dire in caso di insufficienza ovarica primaria, in caso di tumori fibroidi dell' utero o in presenza di alcune malformazioni degli organi sessuali.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI PER L' USO

Precauzioni

È molto importante uno stretto controllo delle pazienti da parte del medico.

Di solito, ad intervalli regolari, si esegue un esame ecografico delle ovaie e si effettua un prelievo di sangue o di urine. I risultati di queste prove permettono al medico di scegliere la dose appropriata di Puregon® giorno per giorno. Questo è molto importante poiché una dose troppo alta di FSH può provocare complicazioni rare ma gravi con iperstimolazione ovarica. Questa può essere avvertita come dolore all' addome. Un monitoraggio regolare della risposta al trattamento con FSH aiuta il medico a prevenire la iperstimolazione ovarica. È bene contattare il medico senza indugio se si avvertono notevoli dolori all'addome anche se ciò si verifica alcuni giorni dopo l' ultima iniezione.

INTERAZIONI - Quando si prendono altri medicinali

L' uso concomitante di Puregon® e clomifene citrato può far aumentare la risposta follicolare. Per ottenere una risposta follicolare in caso di somministrazione di un agonista del GnRH, può essere necessaria una dose più alta di Puregon®.

GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO - Quando si è incinte o si allatta al seno

Puregon® non deve essere somministrato in caso di gravidanza accertata o sospetta o in caso di allattamento al seno.

Nelle gravidanze che si verificano dopo trattamento con gonadotropine, vi è un aumentato rischio di nascite gemellari o plurigemellari. Il rischio di gravidanza extrauterina è leggermente più elevato nelle donne con danni alle tube di Falloppio.

Nelle donne sottoposte a trattamento per sterilità vi è un leggero incremento del rischio di aborto.

CAPACITÀ DI GUIDARE O USARE MACCHINARI

Da quanto è dato sapere, Puregon® non ha effetti sullo stato di vigilanza e sulla capacità di concentrazione.

DOSAGGIO - Quantità di medicinale da somministrare

Il medico deciderà quanto Puregon® deve essere somministrato. Di norma il trattamento inizia con una dose compresa tra 75 e 225 U.I. di FSH al giorno. Questa dose può essere aumentata durante il trattamento. Qui di seguito vengono forniti ulteriori dettagli sullo schema da seguire per il trattamento.

Esistono tra donna e donna notevoli differenze nella risposta delle ovaie all'FSH; è pertanto impossibile definire uno schema di dosaggio che si adatti a tutte le pazienti. Per stabilire il dosaggio appropriato si controlla la crescita del follicolo mediante esame ecografico e misurazione della quantità di estradiolo (ormone sessuale femminile) nel sangue o nelle urine. I dosaggi raccomandati, qui sotto riportati, sono in linea con quelli di norma usati per l' FSH estratto dalle urine.

- Donne che non presentano ovulazione

  Di norma il trattamento inizia con la somministrazione giornaliera di 75 U.I. di attività FSH. La dose iniziale è mantenuta per almeno 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata sino a che la grandezza del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo non indicano una risposta adeguata. Il dosaggio giornaliero è quindi mantenuto finchè non venga riscontrata la presenza di un follicolo di dimensioni appropriate. Sono generalmente sufficienti 7-14 giorni di trattamento. La somministrazione di Puregon® è allora interrotta e l' ovulazione può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

- Programmi di riproduzione assistita, ad esempio IVF
  Viene raccomandata una dose iniziale di 150-225 U.I. per almeno i primi 4 giorni. Successivamente la dose può essere adattata individualmente in base alla risposta ovarica. In studi clinici si è visto che sono sufficienti dosi di mantenimento varianti da 75 a 375 U.I. per 6-12 giorni, anche se può essere necessario un trattamento più lungo.
  Quando è presente un numero sufficiente di follicoli di grandezza adeguata, la fase finale di maturazione viene indotta somministrando hCG. Il prelievo dell' ovocita (ovulo) è eseguito 34-35 ore più tardi.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE - Come praticare le iniezioni
Puregon® agisce esclusivamente per iniezione intramuscolare o sottocutanea.
La prima iniezione di Puregon® deve essere praticata esclusivamente sotto controllo medico.

La polvere deve essere disciolta con il solvente contenuto nella fiala e la soluzione ottenuta deve essere somministrata immediatamente.
L' iniezione va eseguita lentamente in un muscolo (ad es. natica, coscia o parte superiore del braccio) o appena sotto la cute (ad es. nella parete addominale).

Le iniezioni intramuscolari debbono essere praticate solo da un medico o da un infermiere. Le iniezioni sottocutanee possono, in alcuni casi, essere eseguite da soli o fatte eseguire da altra persona. Il medico dirà quando e come praticare l' iniezione.

In caso di autosomministrazione, seguire attentamente le istruzioni sotto riportate in modo che Puregon® venga iniettato in modo appropriato e con il minimo disagio.

Fase 1 - Preparazione di Puregon®
Puregon® viene presentato in due fiale di vetro, il contenuto delle quali deve essere mescolato insieme. Per prima cosa, rompere la parte superiore della fiala contenente la soluzione di sodio cloruro, (a, b). Aspirare il liquido nella siringa attraverso l'ago (c). Aprire la seconda fiala contenente la sfera liofilizzata (con il segno di colore nero nella posizione indicata nelle figure a e b) ed aggiungere la soluzione di sodio cloruro precedentemente aspirata nella siringa (d). NON AGITARE, ma far ruotare lentamente la fiala sino a che la soluzione non diventa limpida. Di norma Puregon® si discioglie immediatamente. Se la soluzione contiene particelle o non diventa limpida, essa non deve essere impiegata. Aspirare la soluzione di Puregon® nella siringa vuota (e) e sostituire l' ago usato con uno sterile (f). Tenere infine la siringa con l' ago rivolto verso l' alto e picchiettare delicatamente sulla siringa stessa in modo da costringere le bollicine di aria a salire verso l' alto; spingere quindi il pistone sino a che l' aria non sia stata espulsa e nella siringa sia rimasta solo la soluzione di Puregon® (g).

Fase 2 - Sito dell' iniezione
Iniezione intramuscolare
Il sito migliore ove eseguire l' iniezione intramuscolare di Puregon® è il gluteo. L' area indicata nella figura (il quadrante superiore esterno) è costituita da una ampia zona muscolare poco irrorata e con poche fibre nervose principali.
Tendere la pelle aiuta l' ago a penetrare più facilmente ed allontana il tessuto sottostante dal sito di iniezione. Questo aiuta la corretta dispersione della soluzione.

Iniezione sottocutanea
Il sito migliore ove eseguire l' iniezione sottocutanea è la parte dell' addome attorno all' ombelico, dove si trova una notevole quantità di pelle libera e strati di adipe. Pizzicare una ampia zona di pelle tra pollice ed indice. Ad ogni trattamento il punto di iniezione dovrà essere leggermente variato.

E' possibile praticare l'iniezione in altre zone. Il medico o l'infermiere consiglieranno dove praticare l'iniezione.

Fase 3 - Preparazione del sito di iniezione
Alcuni colpetti assestati sul sito di iniezione stimolano le sottili terminazioni nervose ed aiutano ad attenuare il fastidio provocato dall'ingresso dell' ago. Le mani debbono essere lavate ed il sito di iniezione deterso con un disinfettante (ad es. clorexidina 0,5%), al fine di rimuovere i batteri dalla superficie. Pulire circa 5 cm. intorno al punto dove l' ago dovrà penetrare e far asciugare la zona per almeno un minuto prima di proseguire.

Fase 4 - Introduzione dell' ago
Intramuscolo. L' ago deve penetrare completamente, con una inclinazione di 90° rispetto alla superficie della pelle. Introdurre l' ago con un colpetto deciso provoca un fastidio minore.
Sottocute. L' ago deve essere introdotto alla base della zona di pelle pizzicata tra le due dita, con una inclinazione di 45° rispetto alla superficie della cute stessa.

Fase 5 - Controllo della corretta posizione dell' ago
Se la posizione dell' ago è corretta, dovrebbe essere alquanto difficile che il pistone possa tornare indietro. La presenza di eventuale sangue nella siringa indica che l' ago è penetrato in una vena od arteria. Se ciò avviene, estrarre l' ago, coprire il sito di iniezione con un tampone bagnato con disinfettante ed applicarvi una certa pressione; il sangue si fermerà in 1 o 2 minuti. Non usare la soluzione contenuta nella siringa ma eliminarla. Ricominciare quindi dalla *Fase 1* impiegando un nuovo ago e nuove fiale di Puregon® e di soluzione di sodio cloruro.

Fase 6 - Iniezione della soluzione
Spingere il pistone **lentamente** e con mano ferma, in modo che la soluzione venga correttamente iniettata e che il tessuto muscolare o cutaneo non risulti danneggiato.

Fase 7 - Rimozione della siringa
Estrarre rapidamente la siringa ed applicare una certa pressione sul sito di iniezione, mediante un tampone bagnato con disinfettante. Un leggero massaggio della parte - mantenendo la pressione - aiuta la dispersione della soluzione di Puregon® ed attenua il fastidio.

Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.
Non mescolare la soluzione di Puregon® con altri medicinali.

SOVRADOSAGGIO
Una dose troppo elevata può causare iperstimolazione delle ovaie. Vedere il paragrafo successivo " Effetti indesiderati".

EFFETTI INDESIDERATI - Effetti non voluti
Una complicazione grave, dopo somministrazione di FSH, è la iperstimolazione ovarica non voluta. Questo effetto è raro ed il rischio può essere ridotto monitorando attentamente lo sviluppo follicolare durante il trattamento. I primi sintomi di iperstimolazione ovarica possono essere riconosciuti come dolore addominale, sensazione di vomito o diarrea. In casi più gravi i sintomi possono comprendere ingrossamento delle ovaie, accumulo di liquido a livello dell'addome e/o del torace, incremento del peso corporeo e formazione di coaguli di sangue in circolo. Qualora dovesse presentarsi uno di questi sintomi, anche nel caso che esso compaia alcuni giorni dopo l' ultima iniezione, consultare il medico senza indugio.

Effetti collaterali di minore importanza sono bruciore, dolore, arrossamento, tumefazione e prurito al sito di iniezione.

DATA DI SCADENZA E PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE - Come conservare il medicinale
Tenere Puregon® nell' astuccio originale, in luogo sicuro, fuori della portata dei bambini. Puregon® deve essere conservato al di sotto di 30°C ed al riparo dalla luce. Non congelare.
Sull' etichetta e sull' astuccio è stampata, dopo la parola "SCAD.", la data di scadenza. Non usare Puregon® dopo questa data.

Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.

DATA DI COMPILAZIONE DI QUESTO FOGLIO ILLUSTRATIVO

INFORMAZIONI GENERALI DA TENERE PRESENTI PER I MEDICINALI

1) Questo medicinale è stato prescritto solamente per uno specifico problema medico e non deve essere impiegato in altre condizioni mediche.

2) Non dare mai il medicinale a nessun' altra persona e non usare medicinali prescritti ad altre persone.

3) Informare il medico di tutte le medicine che si stanno prendendo. Tenere sempre una scheda con su scritte le medicine usate. Questo è molto importante in caso di incidente.

4) Riportare in Farmacia - per la distruzione - le medicine non usate.

5) Assicurarsi che le persone con le quali si convive o che forniscono assistenza leggano queste informazioni.

COSA SI DEVE SAPERE SU PUREGON®

Prima di utilizzare questo medicinale leggere attentamente questo foglio illustrativo, sul quale sono riportate informazioni su Puregon® e sull'uso dei medicinali in genere. In caso di domande o dubbi, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

NOME DEL MEDICINALE
Il medicinale prescritto si chiama Puregon®.

COMPOSIZIONE E DOSAGGIO- Cosa contiene il medicinale
Puregon® contiene un ormone conosciuto come ormone follicolo-stimolante (o FSH), al dosaggio di 75 U.I. per flaconcino.

Oltre all' FSH, la polvere contiene saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20; il solvente contiene sodio cloruro (4,5 mg) ed acqua per iniezioni (1,0 ml).

FORMA FARMACEUTICA - Come è composto il medicinale
Puregon® 75 U.I. viene fornito in un flaconcino di vetro sotto forma di polvere secca, che deve essere disciolta con il solvente contenuto in una fiala di vetro.
Esso è disponibile in confezioni da 1, 3, 5 e 10 flaconcini.

CATEGORIA FARMACO-TERAPEUTICA - Come funziona il medicinale
Le gonadotropine (compreso l' FSH) ricoprono un ruolo importante nella fertilità e riproduzione umana. L' FSH è necessario, nella donna, per la crescita e la maturazione dei follicoli nelle ovaie. I follicoli sono piccole vescicole rotonde che contengono le cellule-uovo.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE
Organon (Ireland) Limited, P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublino, Irlanda.

INDICAZIONI - Quando usare il medicinale
Puregon® è usato nel trattamento dell'infertilità in ciascuna delle seguenti condizioni:
- In donne che non presentano ovulazione Puregon® può essere impiegato per indurre l' ovulazione in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.
- In donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (ART), ivi comprese la fertilizzazione in vitro (IVF) ed altre metodiche, Puregon® può essere impiegato per indurre lo sviluppo di follicoli multipli.

CONTROINDICAZIONI - Quando non si deve usare questo medicinale
Vi sono alcune condizioni mediche nelle quali Puregon® non deve essere impiegato.
Non usare Puregon® in caso di
- tumore dell' ovaio, della mammella, dell' utero, della ghiandola ipofisaria o dell' ipotalamo.
- gravidanza o allattamento al seno
- allergia a qualsiasi componente di Puregon®
- emorragia vaginale grave o irregolare di origine sconosciuta
- cisti ovariche o ingrossamento delle ovaie non causato da malattia dell' ovaio policistico (PCOD).

Questo medicinale non deve essere impiegato se è presente una condizione che renda impossibile una gravidanza normale, vale a dire in caso di insufficienza ovarica primaria, in caso di tumori fibroidi dell'utero o in presenza di alcune malformazioni degli organi sessuali.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI PER L' USO

Precauzioni

È molto importante uno stretto controllo delle pazienti da parte del medico.

Di solito, ad intervalli regolari, si esegue un esame ecografico delle ovaie e si effettua un prelievo di sangue o di urine. I risultati di queste prove permettono al medico di scegliere la dose appropriata di Puregon® giorno per giorno. Questo è molto importante poiché una dose troppo alta di FSH può provocare complicazioni rare ma gravi con iperstimolazione ovarica. Questa può essere avvertita come dolore all' addome. Un monitoraggio regolare della risposta al trattamento con FSH aiuta il medico a prevenire la iperstimolazione ovarica. È bene contattare il medico senza indugio se si avvertono notevoli dolori all'addome anche se ciò si verifica alcuni giorni dopo l' ultima iniezione.

INTERAZIONI - Quando si prendono altri medicinali

L' uso concomitante di Puregon® e clomifene citrato può far aumentare la risposta follicolare. Per ottenere una risposta follicolare in caso di somministrazione di un agonista del GnRH, può essere necessaria una dose più alta di Puregon®.

GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO - Quando si è incinte o si allatta al seno

Puregon® non deve essere somministrato in caso di gravidanza accertata o sospetta o in caso di allattamento al seno.

Nelle gravidanze che si verificano dopo trattamento con gonadotropine, vi è un aumentato rischio di nascite gemellari o plurigemellari. Il rischio di gravidanza extrauterina è leggermente più elevato nelle donne con danni alle tube di Falloppio.

Nelle donne sottoposte a trattamento per sterilità vi è un leggero incremento del rischio di aborto.

CAPACITÀ DI GUIDARE O USARE MACCHINARI

Da quanto è dato sapere, Puregon® non ha effetti sullo stato di vigilanza e sulla capacità di concentrazione.

DOSAGGIO - Quantità di medicinale da somministrare

Il medico deciderà quanto Puregon® deve essere somministrato. Di norma il trattamento inizia con una dose compresa tra 75 e 225 U.I. di FSH al giorno. Questa dose può essere aumentata durante il trattamento. Qui di seguito vengono forniti ulteriori dettagli sullo schema da seguire per il trattamento.

Esistono tra donna e donna notevoli differenze nella risposta delle ovaie all'FSH; è pertanto impossibile definire uno schema di dosaggio che si adatti a tutte le pazienti. Per stabilire il dosaggio appropriato si controlla la crescita del follicolo mediante esame ecografico e misurazione della quantità di estradiolo (ormone sessuale femminile) nel sangue o nelle urine. I dosaggi raccomandati, qui sotto riportati, sono in linea con quelli di norma usati per l' FSH estratto dalle urine.

- Donne che non presentano ovulazione
  Di norma il trattamento inizia con la somministrazione giornaliera di 75 U.I. di attività FSH. La dose iniziale è mantenuta per almeno 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata sino a che la grandezza del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo non indicano una risposta adeguata. Il dosaggio giornaliero è quindi mantenuto finchè non venga riscontrata la presenza di un follicolo di dimensioni appropriate. Sono generalmente sufficienti 7-14 giorni di trattamento. La somministrazione di Puregon® è allora interrotta e l' ovulazione può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

- Programmi di riproduzione assistita, ad esempio IVF
  Viene raccomandata una dose iniziale di 150-225 U.I. per almeno i primi 4 giorni. Successivamente la dose può essere adattata individualmente in base alla risposta ovarica. In studi clinici si è visto che sono sufficienti dosi di mantenimento varianti da 75 a 375 U.I. per 6-12 giorni, anche se può essere necessario un trattamento più lungo.
  Quando è presente un numero sufficiente di follicoli di grandezza adeguata, la fase finale di maturazione viene indotta somministrando hCG. Il prelievo dell' ovocita (ovulo) è eseguito 34-35 ore più tardi.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE - Come praticare le iniezioni
Puregon® agisce esclusivamente per iniezione intramuscolare o sottocutanea.
La prima iniezione di Puregon® deve essere praticata esclusivamente sotto controllo medico.

La polvere deve essere disciolta con il solvente contenuto nella fiala e la soluzione ottenuta deve essere somministrata immediatamente.
L' iniezione va eseguita lentamente in un muscolo (ad es. natica, coscia o parte superiore del braccio) o appena sotto la cute (ad es. nella parete addominale).
Le iniezioni intramuscolari debbono essere praticate solo da un medico o da un infermiere. Le iniezioni sottocutanee possono, in alcuni casi, essere eseguite da soli o fatte eseguire da altra persona. Il medico dirà quando e come praticare l' iniezione.

In caso di autosomministrazione, seguire attentamente le istruzioni sotto riportate in modo che Puregon® venga iniettato in modo appropriato e con il minimo disagio.

Fase 1 - Preparazione di Puregon®
Puregon® è contenuto in un flaconcino di vetro e deve essere mescolato con il solvente della fiala. Per prima cosa, rompere la parte superiore della fiala contenente la soluzione di sodio cloruro (a, b). Aspirare il liquido nella siringa attraverso l' ago (c). Rimuovere la chiusura a strappo di colore bianco dal flaconcino di Puregon® e, mediante la siringa, iniettare la soluzione di sodio cloruro, attraverso il tappo di gomma, nel flaconcino contenente la massa liofilizzata (d). NON AGITARE, ma far ruotare lentamente il flaconcino sino a che la soluzione non diventa limpida. Di norma Puregon® si discioglie immediatamente. Se la soluzione contiene particelle o non diventa limpida, essa non deve essere impiegata. Aspirare la soluzione di Puregon® nella siringa vuota (e) e sostituire l' ago usato con uno sterile (f). Tenere infine la siringa con l' ago rivolto verso l'alto e picchiettare delicatamente sulla siringa stessa in modo da costringere le bollicine di aria a salire verso l' alto; spingere quindi il pistone sino a che l' aria non sia stata espulsa e nella siringa sia rimasta solo la soluzione di Puregon® (g).

Fase 2 - Sito dell' iniezione
Iniezione intramuscolare
Il sito migliore ove eseguire l' iniezione intramuscolare di Puregon® è il gluteo. L' area indicata nella figura (il quadrante superiore esterno) è costituita da una ampia zona muscolare poco irrorata e con poche fibre nervose principali.
Tendere la pelle aiuta l' ago a penetrare più facilmente ed allontana il tessuto sottostante dal sito di iniezione. Questo aiuta la corretta dispersione della soluzione.

Iniezione sottocutanea
Il sito migliore ove eseguire l' iniezione sottocutanea è la parte dell' addome attorno all' ombelico, dove si trova una notevole quantità di pelle libera e strati di adipe. Pizzicare una ampia zona di pelle tra pollice ed indice. Ad ogni trattamento il punto di iniezione dovrà essere leggermente variato.

E' possibile praticare l'iniezione in altre zone. Il medico o l'infermiere consiglieranno dove praticare l'iniezione.

Fase 3 - Preparazione del sito di iniezione
Alcuni colpetti assestati sul sito di iniezione stimolano le sottili terminazioni nervose ed aiutano ad attenuare il fastidio provocato dall'ingresso dell' ago. Le mani debbono essere lavate ed il sito di iniezione deterso con un disinfettante (ad es. clorexidina 0,5%), al fine di rimuovere i batteri dalla superficie. Pulire circa 5 cm. intorno al punto dove l' ago dovrà penetrare e far asciugare la zona per almeno un minuto prima di proseguire.

Fase 4 - Introduzione dell' ago
Intramuscolo. L' ago deve penetrare completamente, con una inclinazione di 90° rispetto alla superficie della pelle. Introdurre l' ago con un colpetto deciso provoca un fastidio minore.
Sottocute. L' ago deve essere introdotto alla base della zona di pelle pizzicata tra le due dita, con una inclinazione di 45° rispetto alla superficie della cute stessa.

Fase 5 - Controllo della corretta posizione dell' ago
Se la posizione dell' ago è corretta, dovrebbe essere alquanto difficile che il pistone possa tornare indietro. La presenza di eventuale sangue nella siringa indica che l' ago è penetrato in una vena od arteria. Se ciò avviene, estrarre l' ago, coprire il sito di iniezione con un tampone bagnato con disinfettante ed applicarvi una certa pressione; il sangue si fermerà in 1 o 2 minuti. Non usare la soluzione contenuta nella siringa ma eliminarla. Ricominciare quindi dalla *Fase 1* impiegando un nuovo ago, un nuovo flaconcino di Puregon® ed una nuova fiala di soluzione di sodio cloruro.

Fase 6 - Iniezione della soluzione
Spingere il pistone **lentamente** e con mano ferma, in modo che la soluzione venga correttamente iniettata e che il tessuto muscolare o cutaneo non risulti danneggiato.

Fase 7 - Rimozione della siringa
Estrarre rapidamente la siringa ed applicare una certa pressione sul sito di iniezione, mediante un tampone bagnato con disinfettante. Un leggero massaggio della parte - mantenendo la pressione - aiuta la dispersione della soluzione di Puregon® ed attenua il fastidio.

Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.
Non mescolare la soluzione di Puregon® con altri medicinali.

SOVRADOSAGGIO
Una dose troppo elevata può causare iperstimolazione delle ovaie. Vedere il paragrafo successivo " Effetti indesiderati" .

EFFETTI INDESIDERATI - Effetti non voluti
Una complicazione grave, dopo somministrazione di FSH, è la iperstimolazione ovarica non voluta. Questo effetto è raro ed il rischio può essere ridotto monitorando attentamente lo sviluppo follicolare durante il trattamento. I primi sintomi di iperstimolazione ovarica possono essere riconosciuti come dolore addominale, sensazione di vomito o diarrea. In casi più gravi i sintomi possono comprendere ingrossamento delle ovaie, accumulo di liquido a livello dell'addome e/o del torace, incremento del peso corporeo e formazione di coaguli di sangue in circolo. Qualora dovesse presentarsi uno di questi sintomi, anche nel caso che esso compaia alcuni giorni dopo l' ultima iniezione, consultare il medico senza indugio.

Effetti collaterali di minore importanza sono bruciore, dolore, arrossamento, tumefazione e prurito al sito di iniezione.

DATA DI SCADENZA E PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE - Come conservare il medicinale
Tenere Puregon® nell' astuccio originale, in luogo sicuro, fuori della portata dei bambini. Puregon® deve essere conservato al di sotto di 30°C ed al riparo dalla luce. Non congelare.
Sull' etichetta e sull' astuccio è stampata, dopo la parola "SCAD.", la data di scadenza. Non usare Puregon® dopo questa data.

Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.

DATA DI COMPILAZIONE DI QUESTO FOGLIO ILLUSTRATIVO

INFORMAZIONI GENERALI DA TENERE PRESENTI PER I MEDICINALI

1) Questo medicinale è stato prescritto solamente per uno specifico problema medico e non deve essere impiegato in altre condizioni mediche.

2) Non dare mai il medicinale a nessun' altra persona e non usare medicinali prescritti ad altre persone.

3) Informare il medico di tutte le medicine che si stanno prendendo. Tenere sempre una scheda con su scritte le medicine usate. Questo è molto importante in caso di incidente.

4) Riportare in Farmacia - per la distruzione - le medicine non usate.

5) Assicurarsi che le persone con le quali si convive o che forniscono assistenza leggano queste informazioni.

COSA SI DEVE SAPERE SU PUREGON®

Prima di utilizzare questo medicinale leggere attentamente questo foglio illustrativo, sul quale sono riportate informazioni su Puregon® e sull'uso dei medicinali in genere. In caso di domande o dubbi, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

NOME DEL MEDICINALE
Il medicinale prescritto si chiama Puregon®.

COMPOSIZIONE E DOSAGGIO - Cosa contiene il medicinale
Puregon® contiene un ormone conosciuto come ormone follicolo-stimolante (o FSH), al dosaggio di 100 U.I. per fiala.

Oltre all' FSH, la polvere contiene saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20; il solvente contiene sodio cloruro (4,5 mg) ed acqua per iniezioni (1,0 ml).

FORMA FARMACEUTICA - Come è composto il medicinale
Puregon® 100 U.I. viene fornito in una fiala di vetro sotto forma di polvere secca, che deve essere disciolta con il solvente contenuto in una seconda fiala di vetro.
Esso è disponibile in confezioni da 1, 3, 5 e 10 fiala.

CATEGORIA FARMACO-TERAPEUTICA - Come funziona il medicinale
Le gonadotropine (compreso l' FSH) ricoprono un ruolo importante nella fertilità e riproduzione umana. L' FSH è necessario, nella donna, per la crescita e la maturazione dei follicoli nelle ovaie. I follicoli sono piccole vescicole rotonde che contengono le cellule-uovo.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE
Organon (Ireland) Limited, P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublino, Irlanda.

INDICAZIONI - Quando usare il medicinale
Puregon® è usato nel trattamento dell'infertilità in ciascuna delle seguenti condizioni:
- In donne che non presentano ovulazione Puregon® può essere impiegato per indurre l' ovulazione in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.
- In donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (ART), ivi comprese la fertilizzazione in vitro (IVF) ed altre metodiche, Puregon® può essere impiegato per indurre lo sviluppo di follicoli multipli.

CONTROINDICAZIONI - Quando non si deve usare questo medicinale
Vi sono alcune condizioni mediche nelle quali Puregon® non deve essere impiegato.
Non usare Puregon® in caso di
- tumore dell' ovaio, della mammella, dell' utero, della ghiandola ipofisaria o dell' ipotalamo.
- gravidanza o allattamento al seno
- allergia a qualsiasi componente di Puregon®
- emorragia vaginale grave o irregolare di origine sconosciuta
- cisti ovariche o ingrossamento delle ovaie non causato da malattia dell' ovaio policistico (PCOD).

Questo medicinale non deve essere impiegato se è presente una condizione che renda impossibile una gravidanza normale, vale a dire in caso di insufficienza ovarica primaria, in caso di tumori fibroidi dell' utero o in presenza di alcune malformazioni degli organi sessuali.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI PER L' USO

Precauzioni

È molto importante uno stretto controllo delle pazienti da parte del medico.
Di solito, ad intervalli regolari, si esegue un esame ecografico delle ovaie e si effettua un prelievo di sangue o di urine. I risultati di queste prove permettono al medico di scegliere la dose appropriata di Puregon® giorno per giorno. Questo è molto importante poiché una dose troppo alta di FSH può provocare complicazioni rare ma gravi con iperstimolazione ovarica. Questa può essere avvertita come dolore all' addome. Un monitoraggio regolare della risposta al trattamento con FSH aiuta il medico a prevenire la iperstimolazione ovarica. È bene contattare il medico senza indugio se si avvertono notevoli dolori all'addome anche se ciò si verifica alcuni giorni dopo l' ultima iniezione.

INTERAZIONI - Quando si prendono altri medicinali

L' uso concomitante di Puregon® e clomifene citrato può far aumentare la risposta follicolare.
Per ottenere una risposta follicolare in caso di somministrazione di un agonista del GnRH, può essere necessaria una dose più alta di Puregon®.

GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO - Quando si è incinte o si allatta al seno

Puregon® non deve essere somministrato in caso di gravidanza accertata o sospetta o in caso di allattamento al seno.
Nelle gravidanze che si verificano dopo trattamento con gonadotropine, vi è un aumentato rischio di nascite gemellari o plurigemellari. Il rischio di gravidanza extrauterina è leggermente più elevato nelle donne con danni alle tube di Falloppio.
Nelle donne sottoposte a trattamento per sterilità vi è un leggero incremento del rischio di aborto.

CAPACITÀ DI GUIDARE O USARE MACCHINARI

Da quanto è dato sapere, Puregon® non ha effetti sullo stato di vigilanza e sulla capacità di concentrazione.

DOSAGGIO - Quantità di medicinale da somministrare

Il medico deciderà quanto Puregon® deve essere somministrato. Di norma il trattamento inizia con una dose compresa tra 75 e 225 U.I. di FSH al giorno. Questa dose può essere aumentata durante il trattamento. Qui di seguito vengono forniti ulteriori dettagli sullo schema da seguire per il trattamento.

Esistono tra donna e donna notevoli differenze nella risposta delle ovaie all'FSH; è pertanto impossibile definire uno schema di dosaggio che si adatti a tutte le pazienti. Per stabilire il dosaggio appropriato si controlla la crescita del follicolo mediante esame ecografico e misurazione della quantità di estradiolo (ormone sessuale femminile) nel sangue o nelle urine. I dosaggi raccomandati, qui sotto riportati, sono in linea con quelli di norma usati per l' FSH estratto dalle urine.

- Donne che non presentano ovulazione
  Di norma il trattamento inizia con la somministrazione giornaliera di 75 U.I. di attività FSH. La dose iniziale è mantenuta per almeno 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata sino a che la grandezza del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo non indicano una risposta adeguata. Il dosaggio giornaliero è quindi mantenuto finchè non venga riscontrata la presenza di un follicolo di dimensioni appropriate. Sono generalmente sufficienti 7-14 giorni di trattamento. La somministrazione di Puregon® è allora interrotta e l' ovulazione può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

- **Programmi di riproduzione assistita, ad esempio IVF**
  Viene raccomandata una dose iniziale di 150-225 U.I. per almeno i primi 4 giorni. Successivamente la dose può essere adattata individualmente in base alla risposta ovarica. In studi clinici si è visto che sono sufficienti dosi di mantenimento varianti da 75 a 375 U.I. per 6-12 giorni, anche se può essere necessario un trattamento più lungo.
  Quando è presente un numero sufficiente di follicoli di grandezza adeguata, la fase finale di maturazione viene indotta somministrando hCG. Il prelievo dell' ovocita (ovulo) è eseguito 34-35 ore più tardi.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE - Come praticare le iniezioni
Puregon® agisce esclusivamente per iniezione intramuscolare o sottocutanea. La prima iniezione di Puregon® deve essere praticata esclusivamente sotto controllo medico.

La polvere deve essere disciolta con il solvente contenuto nella fiala e la soluzione ottenuta deve essere somministrata immediatamente.
L' iniezione va eseguita lentamente in un muscolo (ad es. natica, coscia o parte superiore del braccio) o appena sotto la cute (ad es. nella parete addominale).
Le iniezioni intramuscolari debbono essere praticate solo da un medico o da un infermiere. Le iniezioni sottocutanee possono, in alcuni casi, essere eseguite da soli o fatte eseguire da altra persona. Il medico dirà quando e come praticare l' iniezione.

In caso di autosomministrazione, seguire attentamente le istruzioni sotto riportate in modo che Puregon® venga somministrato in modo appropriato e con il minimo disagio.
Fase 1 - Preparazione di Puregon®
Puregon® viene presentato in due fiale di vetro, il contenuto delle quali deve essere mescolato insieme. Per prima cosa, rompere la parte superiore della fiala contenente la soluzione di sodio cloruro, (a, b). Aspirare il liquido nella siringa attraverso l'ago (c). Aprire la seconda fiala contenente la sfera liofilizzata(con il segno di colore nero nella posizione indicata nelle figure a e b) ed aggiungere la soluzione di sodio cloruro precedentemente aspirata nella siringa (d). NON AGITARE, ma far ruotare lentamente la fiala sino a che la soluzione non diventa limpida. Di norma Puregon® si discioglie immediatamente. Se la soluzione contiene particelle o non diventa limpida, essa non deve essere impiegata. Aspirare la soluzione di Puregon® nella siringa vuota (e) e sostituire l' ago usato con uno sterile (f). Tenere infine la siringa con l' ago rivolto verso l' alto e picchiettare delicatamente sulla siringa stessa in modo da costringere le bollicine di aria a salire verso l' alto; spingere quindi il pistone sino a che l' aria non sia stata espulsa e nella siringa sia rimasta solo la soluzione di Puregon® (g).

Fase 2 - Sito dell' iniezione
. **Iniezione intramuscolare**
Il sito migliore ove eseguire l' iniezione intramuscolare di Puregon® è il gluteo. L' area indicata nella figura (il quadrante superiore esterno) è costituita da una ampia zona muscolare poco irrorata e con poche fibre nervose principali.
Tendere la pelle aiuta l' ago a penetrare più facilmente ed allontana il tessuto sottostante dal sito di iniezione. Questo aiuta la corretta dispersione della soluzione.

Iniezione sottocutanea
Il sito migliore ove eseguire l' iniezione sottocutanea è la parte dell' addome attorno all' ombelico, dove si trova una notevole quantità di pelle libera e strati di adipe. Pizzicare una ampia zona di pelle tra pollice ed indice. Ad ogni trattamento il punto di iniezione dovrà essere leggermente variato.

E' possibile praticare l'iniezione in altre zone. Il medico o l'infermiere consiglieranno dove praticare l'iniezione.

Fase 3 - Preparazione del sito di iniezione
Alcuni colpetti assestati sul sito di iniezione stimolano le sottili terminazioni nervose ed aiutano ad attenuare il fastidio provocato dall'ingresso dell' ago. Le mani debbono essere lavate ed il sito di iniezione deterso con un disinfettante (ad es. clorexidina 0,5%), al fine di rimuovere i batteri dalla superficie. Pulire circa 5 cm. intorno al punto dove l' ago dovrà penetrare e far asciugare la zona per almeno un minuto prima di proseguire.

Fase 4 - Introduzione dell' ago
Intramuscolo. L' ago deve penetrare completamente, con una inclinazione di 90° rispetto alla superficie della pelle. Introdurre l' ago con un colpetto deciso provoca un fastidio minore.
Sottocute. L' ago deve essere introdotto alla base della zona di pelle pizzicata tra le due dita, con una inclinazione di 45° rispetto alla superficie della cute stessa.

Fase 5 - Controllo della corretta posizione dell' ago
Se la posizione dell' ago è corretta, dovrebbe essere alquanto difficile che il pistone possa tornare indietro. La presenza di eventuale sangue nella siringa indica che l' ago è penetrato in una vena od arteria. Se ciò avviene, estrarre l' ago, coprire il sito di iniezione con un tampone bagnato con disinfettante ed applicarvi una certa pressione; il sangue si fermerà in 1 o 2 minuti. Non usare la soluzione contenuta nella siringa ma eliminarla. Ricominciare quindi dalla *Fase 1* impiegando un nuovo ago, e nuovo fiale di Puregon® e di soluzione di sodio cloruro.

Fase 6 - Iniezione della soluzione
Spingere il pistone **lentamente** e con mano ferma, in modo che la soluzione venga correttamente iniettata e che il tessuto muscolare o cutaneo non risulti danneggiato.

Fase 7 - Rimozione della siringa
Estrarre rapidamente la siringa ed applicare una certa pressione sul sito di iniezione, mediante un tampone bagnato con disinfettante. Un leggero massaggio della parte - mantenendo la pressione - aiuta la dispersione della soluzione di Puregon® ed attenua il fastidio.

Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.
Non mescolare la soluzione di Puregon® con altri medicinali.

SOVRADOSAGGIO
Una dose troppo elevata può causare iperstimolazione delle ovaie. Vedere il paragrafo successivo " Effetti indesiderati" .

EFFETTI INDESIDERATI - Effetti non voluti
Una complicazione grave, dopo somministrazione di FSH, è la iperstimolazione ovarica non voluta. Questo effetto è raro ed il rischio può essere ridotto monitorando attentamente lo sviluppo follicolare durante il trattamento. I primi sintomi di iperstimolazione ovarica possono essere riconosciuti come dolore addominale, sensazione di vomito o diarrea. In casi più gravi i sintomi possono comprendere ingrossamento delle ovaie, accumulo di liquido a livello dell'addome e/o del torace, incremento del peso corporeo e formazione di coaguli di sangue in circolo. Qualora dovesse presentarsi uno di questi sintomi, anche nel caso che esso compaia alcuni giorni dopo l' ultima iniezione, consultare il medico senza indugio.

Effetti collaterali di minore importanza sono bruciore, dolore, arrossamento, tumefazione e prurito al sito di iniezione.

DATA DI SCADENZA E PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE - Come conservare il medicinale
Tenere Puregon® nell' astuccio originale, in luogo sicuro, fuori della portata dei bambini. Puregon® deve essere conservato al di sotto di 30°C ed al riparo dalla luce. Non congelare.
Sull' etichetta e sull' astuccio è stampata, dopo la parola "SCAD.", la data di scadenza. Non usare Puregon® dopo la questa data.

Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.

DATA DI COMPILAZIONE DI QUESTO FOGLIO ILLUSTRATIVO

INFORMAZIONI GENERALI DA TENERE PRESENTI PER I MEDICINALI

1) Questo medicinale è stato prescritto solamente per uno specifico problema medico e non deve essere impiegato in altre condizioni mediche.

2) Non dare mai il medicinale a nessun' altra persona e non usare medicinali prescritti ad altre persone.

3) Informare il medico di tutte le medicine che si stanno prendendo. Tenere sempre una scheda con su scritte le medicine usate. Questo è molto importante in caso di incidente.

4) Riportare in Farmacia - per la distruzione - le medicine non usate.

5) Assicurarsi che le persone con le quali si convive o che forniscono assistenza leggano queste informazioni.

COSA SI DEVE SAPERE SU PUREGON®

Prima di utilizzare questo medicinale leggere attentamente questo foglio illustrativo, sul quale sono riportate informazioni su Puregon® e sull'uso dei medicinali in genere. In caso di domande o dubbi, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

NOME DEL MEDICINALE
Il medicinale prescritto si chiama Puregon®.

COMPOSIZIONE E DOSAGGIO - Cosa contiene il medicinale
Puregon® contiene un ormone conosciuto come ormone follicolo-stimolante (o FSH), al dosaggio di 150 U.I. per fiala.

Oltre all' FSH, la polvere contiene saccarosio, sodio citrato e polisorbato 20; il solvente contiene sodio cloruro (4,5 mg) ed acqua per iniezioni (1,0 ml).

FORMA FARMACEUTICA - Come è composto il medicinale
Puregon® 150 U.I. viene fornito in una fiala di vetro sotto forma di polvere secca, che deve essere disciolta con il solvente contenuto in una seconda fiala di vetro.
Esso è disponibile in confezioni da 1, 3, 5 e 10 fiale.

CATEGORIA FARMACO-TERAPEUTICA - Come funziona il medicinale
Le gonadotropine (compreso l' FSH) ricoprono un ruolo importante nella fertilità e riproduzione umana. L' FSH è necessario, nella donna, per la crescita e la maturazione dei follicoli nelle ovaie. I follicoli sono piccole vescicole rotonde che contengono le cellule-uovo.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE
Organon (Ireland) Limited, P.O. Box 2857, Drynam Road, Swords, Co. Dublino, Irlanda.

INDICAZIONI - Quando usare il medicinale
Puregon® è usato nel trattamento dell'infertilità in ciascuna delle seguenti condizioni:
- In donne che non presentano ovulazione Puregon® può essere impiegato per indurre l' ovulazione in donne che non hanno risposto al trattamento con clomifene citrato.
- In donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (ART), ivi comprese la fertilizzazione in vitro (IVF) ed altre metodiche, Puregon® può essere impiegato per indurre lo sviluppo di follicoli multipli.

CONTROINDICAZIONI - Quando non si deve usare questo medicinale
Vi sono alcune condizioni mediche nelle quali Puregon® non deve essere impiegato.
Non usare Puregon® in caso di
- tumore dell' ovaio, della mammella, dell' utero, della ghiandola ipofisaria o dell' ipotalamo.
- gravidanza o allattamento al seno
- allergia a qualsiasi componente di Puregon®
- emorragia vaginale grave o irregolare di origine sconosciuta
- cisti ovariche o ingrossamento delle ovaie non causato da malattia dell' ovaio policistico (PCOD).

Questo medicinale non deve essere impiegato se è presente una condizione che renda impossibile una gravidanza normale, vale a dire in caso di insufficienza ovarica primaria, in caso di tumori fibroidi dell' utero o in presenza di alcune malformazioni degli organi sessuali.

AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI PER L' USO

Precauzioni

È molto importante uno stretto controllo delle pazienti da parte del medico.
Di solito, ad intervalli regolari, si esegue un esame ecografico delle ovaie e si effettua un prelievo di sangue o di urine. I risultati di queste prove permettono al medico di scegliere la dose appropriata di Puregon® giorno per giorno. Questo è molto importante poiché una dose troppo alta di FSH può provocare complicazioni rare ma gravi con iperstimolazione ovarica. Questa può essere avvertita come dolore all' addome. Un monitoraggio regolare della risposta al trattamento con FSH aiuta il medico a prevenire la iperstimolazione ovarica. È bene contattare il medico senza indugio se si avvertono notevoli dolori all'addome anche se ciò si verifica alcuni giorni dopo l' ultima iniezione.

INTERAZIONI - Quando si prendono altri medicinali

L' uso concomitante di Puregon® e clomifene citrato può far aumentare la risposta follicolare. Per ottenere una risposta follicolare in caso di somministrazione di un agonista del GnRH, può essere necessaria una dose più alta di Puregon®.

GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO - Quando si è incinte o si allatta al seno

Puregon® non deve essere somministrato in caso di gravidanza accertata o sospetta o in caso di allattamento al seno.
Nelle gravidanze che si verificano dopo trattamento con gonadotropine, vi è un aumentato rischio di nascite gemellari o plurigemellari. Il rischio di gravidanza extrauterina è leggermente più elevato nelle donne con danni alle tube di Fallòppio.
Nelle donne sottoposte a trattamento per sterilità vi è un leggero incremento del rischio di aborto.

CAPACITÀ DI GUIDARE O USARE MACCHINARI

Da quanto è dato sapere, Puregon® non ha effetti sullo stato di vigilanza e sulla capacità di concentrazione.

DOSAGGIO - Quantità di medicinale da somministrare

Il medico deciderà quanto Puregon® deve essere somministrato. Di norma il trattamento inizia con una dose compresa tra 75 e 225 U.I. di FSH al giorno. Questa dose può essere aumentata durante il trattamento. Qui di seguito vengono forniti ulteriori dettagli sullo schema da seguire per il trattamento.

Esistono tra donna e donna notevoli differenze nella risposta delle ovaie all'FSH; è pertanto impossibile definire uno schema di dosaggio che si adatti a tutte le pazienti. Per stabilire il dosaggio appropriato si controlla la crescita del follicolo mediante esame ecografico e misurazione della quantità di estradiolo (ormone sessuale femminile) nel sangue o nelle urine. I dosaggi raccomandati, qui sotto riportati, sono in linea con quelli di norma usati per l' FSH estratto dalle urine.

- Donne che non presentano ovulazione·
  Di norma il trattamento inizia con la somministrazione giornaliera di 75 U.I. di attività FSH. La dose iniziale è mantenuta per almeno 7 giorni. Se non vi è alcuna risposta ovarica, la dose giornaliera è gradualmente aumentata sino a che la grandezza del follicolo e/o i livelli plasmatici di estradiolo non indicano una risposta adeguata. Il dosaggio giornaliero è quindi mantenuto finchè non venga riscontrata la presenza di un follicolo di dimensioni appropriate. Sono generalmente sufficienti 7-14 giorni di trattamento. La somministrazione di Puregon® è allora interrotta e l' ovulazione può essere indotta con la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG).

- Programmi di riproduzione assistita, ad esempio IVF
  Viene raccomandata una dose iniziale di 150-225 U.I. per almeno i primi 4 giorni. Successivamente la dose può essere adattata individualmente in base alla risposta ovarica. In studi clinici si è visto che sono sufficienti dosi di mantenimento varianti da 75 a 375 U.I. per 6-12 giorni, anche se può essere necessario un trattamento più lungo.
  Quando è presente un numero sufficiente di follicoli di grandezza adeguata, la fase finale di maturazione viene indotta somministrando hCG. Il prelievo dell' ovocita (ovulo) è eseguito 34-35 ore più tardi.

MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE - Come praticare le iniezioni
Puregon® agisce esclusivamente per iniezione intramuscolare o sottocutanea. La prima iniezione di Puregon® deve essere praticata esclusivamente sotto controllo medico.

La polvere deve essere disciolta con il solvente contenuto nella fiala e la soluzione ottenuta deve essere somministrata immediatamente.
L' iniezione va eseguita lentamente in un muscolo (ad es. natica, coscia o parte superiore del braccio) o appena sotto la cute (ad es. nella parete addominale).
Le iniezioni intramuscolari debbono essere praticate solo da un medico o da un infermiere. Le iniezioni sottocutanee possono, in alcuni casi, essere eseguite da soli o fatte eseguire da altra persona. Il medico dirà quando e come praticare l' iniezione.

In caso di autosomministrazione, seguire attentamente le istruzioni sotto riportate in modo che Puregon® venga somministrato in modo appropriato e con il minimo disagio.

Fase 1 - Preparazione di Puregon®
Puregon® viene presentato in due fiale di vetro, il contenuto delle quali deve essere mescolato insieme. Per prima cosa, rompere la parte superiore della fiala contenente la soluzione di sodio cloruro, (a, b). Aspirare il liquido nella siringa attraverso l'ago (c). Aprire la seconda fiala contenente la sfera liofilizzata(con il segno di colore nero nella posizione indicata nelle figure a e b) ed aggiungere la soluzione di sodio cloruro precedentemente aspirata nella siringa (d). NON AGITARE, ma far ruotare lentamente la fiala sino a che la soluzione non diventa limpida. Di norma Puregon® si discioglie immediatamente. Se la soluzione contiene particelle o non diventa limpida, essa non deve essere impiegata. Aspirare la soluzione di Puregon® nella siringa vuota (e) e sostituire l' ago usato con uno sterile (f). Tenere infine la siringa con l' ago rivolto verso l' alto e picchiettare delicatamente sulla siringa stessa in modo da costringere le bollicine di aria a salire verso l' alto; spingere quindi il pistone sino a che l' aria non sia stata espulsa e nella siringa sia rimasta solo la soluzione di Puregon® (g).

Fase 2 - Sito dell' iniezione
Iniezione intramuscolare
Il sito migliore ove eseguire l' iniezione intramuscolare di Puregon® è il gluteo. L' area indicata nella figura (il quadrante superiore esterno) è costituita da una ampia zona muscolare poco irrorata e con poche fibre nervose principali.
Tendere la pelle aiuta l' ago a penetrare più facilmente ed allontana il tessuto sottostante dal sito di iniezione. Questo aiuta la corretta dispersione della soluzione.

Iniezione sottocutanea
Il sito migliore ove eseguire l' iniezione sottocutanea è la parte dell' addome attorno all' ombelico, dove si trova una notevole quantità di pelle libera e strati di adipe. Pizzicare una ampia zona di pelle tra pollice ed indice. Ad ogni trattamento il punto di iniezione dovrà essere leggermente variato.

E' possibile praticare l'iniezione in altre zone. Il medico o l'infermiere consiglieranno dove praticare l'iniezione.

Fase 3 - Preparazione del sito di iniezione
Alcuni colpetti assestati sul sito di iniezione stimolano le sottili terminazioni nervose ed aiutano ad attenuare il fastidio provocato dall'ingresso dell' ago. Le mani debbono essere lavate ed il sito di iniezione deterso con un disinfettante (ad es. clorexidina 0,5%), al fine di rimuovere i batteri dalla superficie. Pulire circa 5 cm. intorno al punto dove l' ago dovrà penetrare e far asciugare la zona per almeno un minuto prima di proseguire.

Fase 4 - Introduzione dell' ago
Intramuscolo. L' ago deve penetrare completamente, con una inclinazione di 90° rispetto alla superficie della pelle. Introdurre l' ago con un colpetto deciso provoca un fastidio minore.
Sottocute. L' ago deve essere introdotto alla base della zona di pelle pizzicata tra le due dita, con una inclinazione di 45° rispetto alla superficie della cute stessa.

Fase 5 - Controllo della corretta posizione dell' ago
Se la posizione dell' ago è corretta, dovrebbe essere alquanto difficile che il pistone possa tornare indietro. La presenza di eventuale sangue nella siringa indica che l' ago è penetrato in una vena od arteria. Se ciò avviene, estrarre l' ago, coprire il sito di iniezione con un tampone bagnato con disinfettante ed applicarvi una certa pressione; il sangue si fermerà in 1 o 2 minuti. Non usare la soluzione contenuta nella siringa ma eliminarla. Ricominciare quindi dalla *Fase 1* impiegando un nuovo ago, un nuovo flaconcino di Puregon® ed una nuova fiala di soluzione di sodio cloruro.

Fase 6 - Iniezione della soluzione
Spingere il pistone **lentamente** e con mano ferma, in modo che la soluzione venga correttamente iniettata e che il tessuto muscolare o cutaneo non risulti danneggiato.

Fase 7 - Rimozione della siringa
Estrarre rapidamente la siringa ed applicare una certa pressione sul sito di iniezione, mediante un tampone bagnato con disinfettante. Un leggero massaggio della parte - mantenendo la pressione - aiuta la dispersione della soluzione di Puregon® ed attenua il fastidio.

Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.
Non mescolare la soluzione di Puregon® con altri medicinali.

SOVRADOSAGGIO
Una dose troppo elevata può causare iperstimolazione delle ovaie. Vedere il paragrafo successivo " Effetti indesiderati".

EFFETTI INDESIDERATI - Effetti non voluti
Una complicazione grave, dopo somministrazione di FSH, è la iperstimolazione ovarica non voluta. Questo effetto è raro ed il rischio può essere ridotto monitorando attentamente lo sviluppo follicolare durante il trattamento. I primi sintomi di iperstimolazione ovarica possono essere riconosciuti come dolore addominale, sensazione di vomito o diarrea. In casi più gravi i sintomi possono comprendere ingrossamento delle ovaie, accumulo di liquido a livello dell'addome e/o del torace, incremento del peso corporeo e formazione di coaguli di sangue in circolo. Qualora dovesse presentarsi uno di questi sintomi, anche nel caso che esso compaia alcuni giorni dopo l' ultima iniezione, consultare il medico senza indugio.

Effetti collaterali di minore importanza sono bruciore, dolore, arrossamento, tumefazione e prurito al sito di iniezione.

DATA DI SCADENZA E PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE - Come conservare il medicinale
Tenere Puregon® nell' astuccio originale, in luogo sicuro, fuori della portata dei bambini.
Puregon® deve essere conservato al di sotto di 30°C ed al riparo dalla luce. Non congelare.
Sull' etichetta e sull' astuccio è stampata, dopo la parola "SCAD.", la data di scadenza. Non usare Puregon® dopo questa data.

Ogni residuo della soluzione deve essere eliminato.

DATA DI COMPILAZIONE DI QUESTO FOGLIO ILLUSTRATIVO

INFORMAZIONI GENERALI DA TENERE PRESENTI PER I MEDICINALI

1) Questo medicinale è stato prescritto solamente per uno specifico problema medico e non deve essere impiegato in altre condizioni mediche.

2) Non dare mai il medicinale a nessun' altra persona e non usare medicinali prescritti ad altre persone.

3) Informare il medico di tutte le medicine che si stanno prendendo. Tenere sempre una scheda con su scritte le medicine usate. Questo è molto importante in caso di incidente.

4) Riportare in Farmacia - per la distruzione - le medicine non usate.

5) Assicurarsi che le persone con le quali si convive o che forniscono assistenza leggano queste informazioni.

96A6771

DECRETO 2 ottobre 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Epivir - Lamivudine.

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/96/015/001 Epivir - 150 mg - compresse rivestite - 60 compresse - via orale;

EU/1/96/015/002 Epivir - 10 mg/ml - soluzione orale - flacone da 240 ml - via orale.

Titolare AIC: Glaxo Group Ltd, Greenford Road, Greenford, Middlesex UB6 ONN - Regno Unito.

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI
RAPPORTI INTERNAZIONALI - DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DEI FARMACI

Vista la decisione della Commissione europea n. 2379 dell'8 maggio 1996 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana in data 23 agosto 1996, pervenuta a questa amministrazione in data 24 settembre 1996, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Epivir - Lamivudine, rilasciata secondo la procedura europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del regolamento CEE 2309/93;

Visto l'art. 3 della direttiva CEE 65/65 modificata dalla direttiva 93/39;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *h)*, della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente gli «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il decreto-legge 20 settembre 1995, n. 390, convertito nella legge 20 novembre 1995, n. 490, recante «Provvedimenti urgenti in materia di prezzi medicinali, nonché in materia sanitaria»;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità, nonché alla indicazione del prezzo della specialità medicinale Epivir - Lamivudine, compatibile con i vincoli di spesa farmaceutica previsti;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale Epivir - Lamivudine debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Vista la deliberazione della Commissione unica del farmaco espressa nella seduta del 16 settembre 1996;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale Epivir - Lamivudine vengono attribuiti i numeri di identificazione nazionale:

Epivir 60 compresse rivestite 150 mg - AIC n. 031984026/E (in base 10) 0YJ2DU (in base 32);

Epivir flacone da 240 ml - soluzione orale 10 mg/ml - AIC n. 031984014/E (in base 10) 0YJ2DG (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale Epivir - Lamivudine ai fini della rimborsabilità è classificata in fascia H.

Art. 3.

I prezzi di vendita al pubblico della specialità medicinale Epivir - Lamivudine, derivanti da contrattazione con l'azienda interessata, sono i seguenti:

Epivir 60 compresse rivestite 150 mg, prezzo L. 503.000;

Epivir flacone da 240 ml - soluzione orale 10 mg/ml, prezzo L. 135.000,

ai sensi dell'art. 1 della legge 20 novembre 1995, n. 490, in attesa della determinazione dei prezzi sulla base delle deliberazioni del CIPE 25 febbraio 1994, 16 marzo 1994, 13 aprile 1994 e 22 novembre 1994, sui criteri per la fissazione del prezzo medio europeo di acquisto delle specialità medicinali.

Art. 4.

Il presente decreto ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 2 ottobre 1996

Il dirigente: DE ROSE

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

EPIVIR®

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

EPIVIR® contiene 10 mg/ml di lamivudina in una soluzione contenente il 20% (p/v) di saccarosio e il 6% (v/v) di alcool etilico, e conservanti (metil paraidrossibenzoato e propil paraidrossibenzoato).

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

EPIVIR® in associazione con altri farmaci antiretrovirali è indicato nel trattamento di adulti e bambini di età superiore ai 12 anni con infezione da HIV ed immunodeficienza progressiva (conta CD4+ ≤500 cellule/mm^3).

EPIVIR® non e raccomandato per l'impiego in monoterapia. Solo l'associazione con zidovudina è ampiamente documentata in termini di sicurezza ed efficacia. Sono in corso studi in associazione con altri antiretrovirali.

L'associazione della lamivudina con la zidovudina riduce la carica virale HIV1 ed incrementa la conta CD4+. Una meta-analisi dei risultati clinici degli studi di confronto di fase II mostra che la lamivudina in associazione con zidovudina rallenta la progressione della malattia. E' in corso uno studio volto a confermare gli effetti sulla progressione dell'AIDS e sulla sopravvivenza.

4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni:
La dose raccomandata di EPIVIR® è di 150 mg (15 ml) due volte al giorno.

EPIVIR® è disponibile anche nella formulazione compresse.

Generalmente EPIVIR® non deve essere assunto con il cibo. L'assunzione con il cibo riduce la C_{max} in modo considerevole, ma non altera l'area sotto la curva (AUC) (vedi 5.2 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE). Quindi l'assunzione con il cibo potrebbe essere presa in considerazione quando ciò sia richiesto per motivi clinici.

La terapia dovrebbe essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Insufficienza renale:

Nei pazienti con insufficienza renale moderata-grave, i livelli di lamivudina sono aumentati a causa della ridotta clearance. Pertanto la dose dovrebbe essere modificata, usando la formulazione di EPIVIR® in soluzione orale, nei pazienti con clearance della creatinina che diminuisca al di sotto di 30 ml/min (vedi tabella).

Posologia raccomandata

Funzionalità renale (clearance della creatinina, Clcr) (ml/min)	**Prima dose**	**Dose di mantenimento**
Clcr ≥ 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) due volte al dì
50 > Clcr ≥ 30	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) una volta al dì
30 > Clcr ≥ 15	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) una volta al dì
15 > Clcr ≥ 5	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) una volta al dì
5 > Clcr	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) una volta al dì

Insufficienza epatica:

E' in corso di studio l'influenza dell'insufficienza epatica sui livelli di lamivudina (AUC). La clearance della lamivudina è in gran parte renale. Sulla base dei dati preliminari di sicurezza non si rende necessaria alcuna modifica posologica.

4.3. CONTROINDICAZIONI

L'uso di EPIVIR® è controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata verso la lamivudina o altri componenti della preparazione.

4.4. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI PER L'USO

AVVERTENZE SPECIALI:

EPIVIR® non è raccomandato per l'impiego in monoterapia.

Sono stati osservati rari casi di pancreatite. Tuttavia non è chiaro se tali casi siano dovuti al trattamento con il farmaco ovvero alla patologia di base da HIV. Il trattamento con EPIVIR® deve essere sospeso immediatamente se compaiono segni clinici, sintomi o anomalie nei dati di laboratorio che possano essere suggestivi di pancreatite.

I dati relativi all'impiego di EPIVIR® nei bambini di età inferiore ai 12 anni sono insufficienti.

La somministrazione di EPIVIR® durante i primi 3 mesi di gravidanza non è raccomandata (vedi 4.6. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO).

I pazienti in terapia con EPIVIR®, o con altri farmaci antiretrovirali, possono ugualmente essere soggetti ad infezioni opportunistiche o ad altre complicazioni da infezione HIV, pertanto dovrebbero rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con patologie HIV-correlate.

I pazienti devono essere informati che la terapia antiretrovirale attualmente in uso, compresa quella con EPIVIR®, non ha dimostrato di essere in grado di prevenire il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri soggetti nel corso di contatti sessuali o attraverso il sangue infetto. Pertanto devono continuare ad essere impiegate adeguate precauzioni.

SPECIALI PRECAUZIONI PER L'USO:

Nei pazienti con insufficienza renale moderata-grave, l'emivita plasmatica terminale della lamivudina è aumentata a causa della riduzione della clearance. La dose pertanto deve essere opportunamente modificata (vedi posologia nell'insufficienza renale, nella sezione 4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE).

EPIVIR® deve essere usato con cautela nei pazienti con cirrosi epatica in fase avanzata, dovuta ad infezione cronica da epatite B, in quanto esiste un rischio limitato di riacutizzazione dell'epatite al termine del trattamento.

Il paziente diabetico deve tenere presente che ciascuna dose (150 mg = 15 ml) contiene 3 g di saccarosio.

I pazienti devono essere informati che questo farmaco contiene alcool.

4.5. INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE

La probabilità di interazioni metaboliche è bassa a causa del limitato metabolismo e del basso legame con le proteine plasmatiche e della clearance renale pressochè completa.

E' stato osservato un lieve aumento della C_{max} (28%) della zidovudina quando somministrata in associazione alla lamivudina, tuttavia l'esposizione complessiva (AUC) non risulta alterata in modo significativo. La zidovudina non ha effetti sulla farmacocinetica della lamivudina (vedi sezione 5.2 PROPRIETA FARMACOCINETICHE).

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con altri farmaci somministrati in concomitanza, particolarmente quando la via di eliminazione principale è la secrezione renale attiva, per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici, come ad esempio con trimethoprim. Altri farmaci (per es. ranitidina, cimetidina) sono eliminati solo in parte per mezzo di questo sistema e non hanno mostrato di interagire con la lamivudina. Gli analoghi dei nucleosidi (per es. didanosina e zalcitabina), come la zidovudina, non sono eliminati tramite questo sistema ed è improbabile che interagiscano con la lamivudina.

La somministrazione di dosi profilattiche di co-trimoxazolo, determina un aumento del 40% nella esposizione alla lamivudina, dovuto al componente trimethoprim; il componente sulfametossazolo non interagisce. Tuttavia, nessuna modifica posologica della lamivudina è necessaria, a meno che il paziente non abbia insufficienza renale (vedi sezione 4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE). Quando e giustificata tale somministrazione concomitante, il paziente deve essere monitorato clinicamente. Deve essere evitata la somministrazione di EPIVIR® in concomitanza con alte dosi di co-trimoxazolo per il trattamento della polmonite da Pneumocystis carinii (PCP) e della toxoplasmosi. La lamivudina non ha effetti sulla farmacocinetica del co-trimoxazolo.

Poichè il metabolismo della lamivudina non implica il CYP3A, sono improbabili interazioni con farmaci metabolizzati per mezzo di questo sistema (per es. proteasi inibitori).

La somministrazione di lamivudina in concomitanza con ganciclovir o foscarnet per via endovenosa non è raccomandata fino a che ulteriori informazioni non siano disponibili.

4.6. GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

GRAVIDANZA:

La sicurezza dell'impiego della lamivudina in gravidanza non è stata stabilita. Gli studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato evidenze di teratogenicità, nè alcun effetto sulla fertilità nel maschio e nella femmina. Quando somministrata a coniglie gravide, a livelli di esposizione comparabili a quelli raggiunti nell'uomo, la lamivudina induce una letalità precoce per l'embrione. La lamivudina nell'animale passa attraverso la placenta, ma non esiste alcun dato relativo al passaggio nella placenta umana.

Sebbene gli studi sulla riproduzione negli animali non siano sempre predittivi della risposta nell'uomo, la sommistrazione durante i primi 3 mesi di gravidanza non è raccomandata (vedi 4.4. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI PER L'USO).

ALLATTAMENTO:

Uno studio condotto in femmine di ratto durante l'allattamento ha mostrato che, a seguito di somministrazione orale, la lamivudina era concentrata quattro volte ed escreta nel latte. Non e noto se la lamivudina sia escreta nel latte materno umano. Poichè il farmaco può passare nel latte materno si raccomanda che le madri in terapia con EPIVIR® non allattino al seno i loro bambini. Alcuni esperti raccomandano che le donne con infezione da HIV in nessun caso allattino al seno i loro bambini, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7. EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE E DI USARE MACCHINARI

Non sono stati condotti studi volti a determinare gli effetti della lamivudina sulla capacità di guida o sull'uso di macchinari. Comunque un effetto negativo su tali attività non può desumersi dalle caratteristiche farmacologiche della molecola. Tuttavia quando si prende in considerazione la capacità di guida, o l'uso di macchine, deve essere tenuto presente lo stato clinico del paziente, nonchè il profilo di tollerabilità di EPIVIR®

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

Durante trattamento della malattia da HIV con EPIVIR®, da solo o in associazione con zidovudina, sono stati riportati eventi indesiderati. Per molti di essi non è possibile definire se siano farmaco-correlati o se siano dovuti al decorso della malattia di base.

Gli eventi indesiderati che sono stati comunemente riportati sono cefalea, malessere, affaticamento, nausea, diarrea, vomito, dolore o crampi addominali; insonnia, tosse, sintomatologia nasale e dolore dei muscoli scheletrici.

Sono stati riportati casi di pancreatite e di neuropatia periferica (o parestesia), anche se non è stata notata alcuna relazione con il dosaggio di EPIVIR®

Sono comparse, in associazione con zidovudina, neutropenia ed anemia (entrambe occasionalmente gravi).

Sono stati riportati trombocitopenia, transitorio aumento degli enzimi epatici (AST, ALT) ed aumento dell'amilasi sierica.

4.9. SOVRADOSAGGIO

La somministrazione della lamivudina a dosaggi particolarmente elevati negli studi di tossicità acuta nell'animale non ha dato origine ad alcuna tossicità d'organo. I dati disponibili sulle conseguenze del sovradosaggio acuto per via orale nell'uomo sono limitati. Non vi sono stati decessi e i pazienti si sono ristabiliti. Non è stato identificato alcun segno o sintomo specifico a seguito di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere monitorato e sottoposto ad adeguato trattamento standard di supporto. L'emodialisi continua, sebbene non sia stata studiata, può essere usata nel trattamento del sovradosaggio in quanto la lamivudina è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Gruppo farmacoterapeutico - analogo dei nucleosidi, codice ATC: J05A B10.

La lamivudina è un analogo dei nucleosidi. La lamivudina è metabolizzata all'interno delle cellule a lamivudina 5'-trifosfato, il suo meccanismo d'azione principale è basato sull'interruzione della catena nucleotidica durante la trascrizione inversa dell'HIV. Il trifosfato ha una attività inibitoria selettiva verso la replicazione dell'HIV-1 e dell'HIV-2 in vitro, ed è anche attivo verso ceppi di HIV zidovudina-resistenti, isolati clinicamente.

La relazione tra la sensibilità in vitro dell'HIV alla lamivudina e la risposta clinica alla terapia, non e stata ancora stabilita. I test di sensibilità in vitro non sono stati standardizzati e i risultati possono variare in base a fattori relativi al metodo.

E' stata riportata una ridotta sensibilità in vitro alla lamivudina in ceppi di HIV isolati da pazienti che avevano ricevuto terapia con EPIVIR®.

La lamivudina si è dimostrata essere altamente attiva in modo sinergico con zidovudina, inibendo la replicazione dell'HIV in colture cellulari.

Studi in vitro dimostrano che ceppi di virus zidovudina-resistenti possono divenire zidovudina-sensibili quando acquisiscono simultaneamente resistenza alla lamivudina. Inoltre in vivo si è evidenziato che la lamivudina associata con zidovudina ritarda la comparsa di ceppi zidovudina-resistenti in soggetti non sottoposti in precedenza a terapie anti-retrovirali.

La lamivudina, in vitro, dimostra bassa citotossicità nei confronti dei linfociti del sangue periferico e delle linee cellulari di linfociti e di monociti - macrofagi, nonchè di svariate cellule staminali nel midollo osseo. Pertanto la lamivudina possiede, in vitro, un elevato indice terapeutico.

5.2. PROPRIETA FARMACOCINETICHE

Assorbimento

La lamivudina è ben assorbita a livello intestinale, e la biodisponibilità della lamivudina orale negli adulti è normalmente tra l'80 e l'85%. A seguito di somministrazione orale, il tempo di picco (t_{max}) medio della concentrazione sierica massima (C_{max}) è di circa 1 ora. A dosi terapeutiche, cioè 4 mg/kg/die (in due dosi ogni 12 ore), la C_{max} è dell'ordine di 1,5-1,9 µg/ml.

La somministrazione della lamivudina in concomitanza con il cibo determina un ritardo del t_{max} e una diminuizione del C_{max} (ridotto del 47%). Tuttavia la biodisponibilità della lamivudina (basata sulla AUC) non ne è influenzata.

La somministrazione di lamivudina in associazione con zidovudina, determina un aumento del 13% nella esposizione alla zidovudina e un aumento del 28% nei livelli plasmatici di picco. Questo dato non viene ritenuto significativo per la sicurezza del paziente e pertanto non e necessario alcun adattamento posologico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio, risultato dagli studi per via endovenosa, è di 1,3 litri/kg. L'emivita di eliminazione osservata è di 5-7 ore. La clearance sistemica media della lamivudina è circa 0,32 l/ora/kg: la clearance renale è predominante (>70%) ed avviene per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici.

La lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche (<16%-36% con l'albumina sierica in studi *in vitro*).

Dati limitati mostrano che la lamivudina penetra nel sistema nervoso centrale e raggiunge il liquido cerebrospinale. In media il rapporto tra la concentrazione della lamivudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, è di circa 0,12. Non è nota la reale entità di tale passaggio nè il rapporto con una eventuale efficacia clinica.

Metabolismo

La lamivudina viene escreta, immodificata, principalmente per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10%) e del ridotto legame con le proteine plasmatiche, è bassa la probabilità di interazioni metaboliche di altri farmaci con la lamivudina.

Eliminazione

Studi in pazienti con insufficienza renale dimostrano che l'eliminazione della lamivudina è influenzata dalla alterata funzionalità renale. Il regime posologico raccomandato per i pazienti con clearance della creatinina inferiore ai 50 ml/min è riportato nella sezione Posologia (vedi sezione 4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE).

L'interazione con trimethoprim, un costituente del co-trimoxazolo, causa un aumento del 40% della esposizione alla lamivudina, somministrata alle dosi terapeutiche. Ciò non richiede alcuna modifica posologica, a meno che il paziente non presenti anche insufficienza renale (vedi sezione 4.5. INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE e modifiche posologiche nell'insufficienza renale, sezione 4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE).
La somministrazione di co-trimoxazolo con EPIVIR® in pazienti con insufficienza renale deve essere attentamente valutata.

5.3. DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

Negli studi di tossicità nell'animale, la somministrazione di lamivudina ad alte dosi non è stata associata ad alcuna rilevante tossicità d'organo. Alle dosi più elevate, sono stati osservati effetti minori sugli indicatori della funzionalità epatica e renale, oltre che occasionali riduzioni nel peso del fegato. Gli effetti clinicamente rilevanti comparsi sono stati la riduzione nella conta eritrocitaria e la neutropenia.

La lamivudina non si è dimostrata mutagena nei test sui batteri ma, come molti analoghi dei nucleosidi, ha presentato attività in un test citogenetico in vitro e nel test sul linfoma del topo. La lamivudina non e genotossica in vivo a dosi che inducono concentrazioni plasmatiche circa 30-40 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Poichè l'attività mutagena in vitro della lamivudina non è stata confermata dai test in vivo, ne consegue che lamivudina non dovrebbe rappresentare un rischio genotossico per i pazienti in trattamento.

Sono in corso studi a lungo termine di carcinogenesi nell'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. LISTA DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio PhEur (20% p/v); alcool etilico BP (6% v/v); metile p-idrossibenzoato PhEur (E 218); propile p-idrossibenzoato PhEur (E 216); acido citrico anidro PhEur; glicole propilenico PhEur; disodio edetato PhEur; aroma artificiale di fragola; aroma artificiale di banana; acqua depurata PhEur.

6.2. INCOMPATIBILITA

Non riportate.

6.3. VALIDITÀ

2 anni.

6.4. SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare tra 2 e 25°C.

6.5. NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

Astuccio di cartone contenente 240 ml di lamivudina soluzione orale (10 mg/ml) in un flacone bianco di polietilene ad alta densità (HDPE) munito di chiusura di sicurezza a prova di bambino.

6.6. ISTRUZIONI PER L'USO

Non utilizzare dopo 1 mese dalla prima apertura.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DI PRIMA AIC/RINNOVO AIC

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA MEDICINALE

EPIVIR®

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

EPIVIR® contiene 150 mg di lamivudina per compressa.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.
Le compresse sono rivestite, di colore bianco, di forma romboidale, con impresso "GX CJ7" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

EPIVIR® in associazione con altri farmaci antiretrovirali è indicato nel trattamento di adulti e bambini di età superiore ai 12 anni con infezione da HIV ed immunodeficienza progressiva (conta CD4+≤500 cellule/mm^3).

EPIVIR® non e raccomandato per l'impiego in monoterapia. Solo l'associazione con zidovudina è ampiamente documentata in termini di sicurezza ed efficacia. Sono in corso studi in associazione con altri antiretrovirali.

L'associazione della lamivudina con la zidovudina riduce la carica virale HIV1 ed incrementa la conta CD4+. Una meta-analisi dei risultati clinici degli studi di confronto di fase II mostra che la lamivudina in associazione con zidovudina rallenta la progressione della malattia. E' in corso uno studio volto a confermare gli effetti sulla progressione dell'AIDS e sulla sopravvivenza.

4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni:
La dose raccomandata di EPIVIR® è di 150 mg (una compressa) due volte al giorno.

Per quei pazienti nei quali l'uso delle compresse non sia appropriato, EPIVIR® è disponibile anche in soluzione orale.

Generalmente EPIVIR® non deve essere assunto con il cibo. L'assunzione con il cibo riduce la C_{max} in modo considerevole, ma non altera l'area sotto la curva (AUC) (vedi 5.2 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE). Quindi l'assunzione con il cibo potrebbe essere presa in considerazione quando ciò sia richiesto per motivi clinici.

La terapia dovrebbe essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Insufficienza renale:

Nei pazienti con insufficienza renale moderata-grave, i livelli di lamivudina sono aumentati a causa della ridotta clearance. Pertanto la dose dovrebbe essere modificata, usando la formulazione di EPIVIR® in soluzione orale, nei pazienti con clearance della creatinina che diminuisca al di sotto di 30 ml/min. (vedi tabella).

Posologia raccomandata

Funzionalità renale (clearance della creatinina, Clcr) (ml/min)	**Prima dose**	**Dose di mantenimento**
Clcr ≥ 50	150 mg	150 mg due volte al dì
50 > Clcr ≥ 30	150 mg	150 mg una volta al dì
Clcr < 30	E' raccomandato l'impiego della soluzione orale quando sono necessarie dosi inferiori a 150 mg	

Insufficienza epatica:

E' in corso di studio l'influenza dell'insufficienza epatica sui livelli di lamivudina. La clearance della lamivudina è in gran parte renale. Sulla base dei dati preliminari di sicurezza non si rende necessaria alcuna modifica posologica.

4.3. CONTROINDICAZIONI

L'uso di EPIVIR® e controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata verso la lamivudina o altri componenti della preparazione.

4.4. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI PER L'USO

AVVERTENZE SPECIALI:

EPIVIR® non è raccomandato per l'impiego in monoterapia.

Sono stati osservati rari casi di pancreatite. Tuttavia non è chiaro se tali casi siano dovuti al trattamento con il farmaco ovvero alla patologia di base da HIV. Il trattamento con EPIVIR® deve essere sospeso immediatamente se compaiono segni clinici, sintomi o anomalie nei dati di laboratorio che possano essere suggestivi di pancreatite.

I dati relativi all'impiego di EPIVIR® in bambini di età inferiore ai 12 anni sono insufficienti.

La somministrazione di EPIVIR® durante i primi 3 mesi di gravidanza non è raccomandata (vedi 4.6. GRAVIDANZA ED ALLATTAMENTO).

I pazienti in terapia con EPIVIR®, o con altri farmaci antiretrovirali, possono ugualmente essere soggetti ad infezioni opportunistiche o ad altre complicazioni da infezione HIV, pertanto dovrebbero rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con patologie HIV-correlate.

I pazienti devono essere informati che la terapia antiretrovirale attualmente in uso, compresa quella con EPIVIR® , non ha dimostrato di essere in grado di prevenire il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri soggetti nel corso di contatti sessuali o attraverso il sangue infetto. Pertanto devono continuare ad essere impiegate adeguate precauzioni.

SPECIALI PRECAUZIONI PER L'USO:

Nei pazienti con insufficienza renale moderata-grave, l'emivita plasmatica terminale della lamivudina è aumentata a causa della riduzione della clearance. La dose pertanto deve essere opportunamente modificata (vedi posologia nell'insufficienza renale, nella sezione 4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE).

EPIVIR® deve essere usato con cautela nei pazienti con cirrosi epatica in fase avanzata, dovuta ad infezione cronica da epatite B, in quanto esiste un rischio limitato di riacutizzazione dell'epatite al termine del trattamento.

4.5. INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE

La probabilità di interazioni metaboliche è bassa a causa del limitato metabolismo e del basso legame con le proteine plasmatiche e della clearance renale pressochè completa.

E' stato osservato un lieve aumento della C_{max} (28%) della zidovudina quando somministrata in associazione alla lamivudina, tuttavia l'esposizione complessiva (AUC) non risulta alterata in modo significativo. La zidovudina non ha effetti sulla farmacocinetica della lamivudina (vedi sezione 5.2 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE).

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con altri farmaci somministrati in concomitanza particolarmente quando la via di eliminazione principale è la secrezione renale attiva, per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici, come ad esempio con trimethoprim. Altri farmaci (per es. ranitidina, cimetidina) sono eliminati solo in parte per mezzo di questo sistema e non hanno mostrato di interagire con la lamivudina. Gli analoghi dei nucleosidi (per es. didanosina e zalcitabina), come la zidovudina, non sono eliminati tramite questo sistema ed è improbabile che interagiscano con lamivudina.

La somministrazione di dosi profilattiche di co-trimoxazolo, determina un aumento del 40% nella esposizione alla lamivudina dovuto al componente trimethoprim; il componente sulfametossazolo non interagisce. Tuttavia, nessuna modifica posologica della lamivudina è necessaria, a meno che il paziente non abbia insufficienza renale (vedi sezione 4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE). Quando e giustificata tale somministrazione concomitante, il paziente deve essere monitorato clinicamente. Deve essere evitata la somministrazione di EPIVIR® in concomitanza con alte dosi di co-trimoxazolo per il trattamento della polmonite da Pneumocystis carinii (PCP) e della toxoplasmosi. La lamivudina non ha effetti sulla farmacocinetica del co-trimoxazolo.

Poichè il metabolismo della lamivudina non implica il CYP3A, sono improbabili interazioni con farmaci metabolizzati per mezzo di questo sistema (per es. proteasi inibitori).

La somministrazione di EPIVIR® in concomitanza con ganciclovir o foscarnet per via endovenosa non e raccomandata fino a che ulteriori informazioni non siano disponibili.

4.6. GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

GRAVIDANZA:

La sicurezza dell'impiego della lamivudina in gravidanza non è stata stabilita. Gli studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato evidenze di teratogenicità, nè alcun effetto sulla fertilità nel maschio e nella femmina. Quando somministrata a coniglie gravide, a livelli di esposizione comparabili a quelli raggiunti nell'uomo, la lamivudina induce una letalità precoce per l'embrione. La lamivudina nell'animale passa attraverso la placenta, ma non esiste alcun dato relativo al passaggio nella placenta umana.

Sebbene gli studi sulla riproduzione negli animali non siano sempre predittivi della risposta nell'uomo, la somministrazione durante i primi 3 mesi di gravidanza non è raccomandata (vedi 4.4. SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI PER L'USO).

ALLATTAMENTO:

Uno studio condotto in femmine di ratto durante l'allattamento ha mostrato che, a seguito di somministrazione orale, la lamivudina era concentrata quattro volte ed escreta nel latte. Non e noto se la lamivudina sia escreta nel latte materno umano. Poichè il farmaco può passare nel latte materno si raccomanda che le madri in terapia con EPIVIR® non allattino al seno i loro bambini. Alcuni esperti raccomandano che le donne con infezione da HIV in nessun caso allattino al seno i loro bambini, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7. EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE E DI USARE MACCHINARI

Non sono stati condotti studi volti a determinare gli effetti della lamivudina sulla capacità di guida o sull'uso di macchinari. Comunque un effetto negativo su tali attività non può desumersi dalle caratteristiche farmacologiche della molecola. Tuttavia quando si prende in considerazione la capacità di guida, o l'uso di macchine, deve essere tenuto presente lo stato clinico del paziente, nonchè il profilo di tollerabilità di EPIVIR®

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

Durante il trattamento della malattia da HIV con EPIVIR®, da solo o in associazione con zidovudina, sono stati riportati eventi indesiderati. Per molti di essi non è possibile definire se siano farmaco-correlati o se siano dovuti al decorso della malattia di base.

Gli eventi indesiderati che sono stati comunemente riportati sono cefalea, malessere, affaticamento, nausea, diarrea, vomito, dolore o crampi addominali, insónnia, tosse, sintomatologia nasale e dolore dei muscoli scheletrici.

Sono stati riportati casi di pancreatite e di neuropatia periferica (o parestesia), anche se non è stata notata alcuna relazione con il dosaggio di EPIVIR®.
Sono comparse, in associazione con zidovudina, neutropenia ed anemia (entrambe occasionalmente gravi).
Sono stati riportati trombocitopenia, transitorio aumento degli enzimi epatici (AST, ALT) ed aumento dell'amilasi sierica.

4.9. SOVRADOSAGGIO

La somministrazione della lamivudina a dosaggi particolarmente elevati negli studi di tossicità acuta nell'animale non ha dato origine ad alcuna tossicità d'organo. I dati disponibili sulle conseguenze del sovradosaggio acuto per via orale nell'uomo sono limitati. Non vi sono stati decessi e i pazienti si sono ristabiliti. Non è stato identificato alcun segno o sintomo specifico a seguito di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere monitorato e sottoposto ad adeguato trattamento standard di supporto. L'emodialisi continua, sebbene non sia stata studiata, può essere usata nel trattamento del sovradosaggio in quanto la lamivudina è dializzabile.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1. PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Gruppo farmacoterapeutico - analogo dei nucleosidi, codice ATC: J05A B10

La lamivudina è un analogo dei nucleosidi. La lamivudina è metabolizzata all'interno delle cellule a lamivudina 5'-trifosfato, il suo meccanismo d'azione principale è basato sull'interruzione della catena nucleotidica durante la trascrizione inversa dell'HIV. Il trifosfato ha una attività inibitoria selettiva verso la replicazione dell'HIV-1 e dell'HIV-2 in vitro, ed è anche attivo verso ceppi di HIV zidovudina-resistenti, isolati clinicamente.

La relazione tra la sensibilità in vitro dell'HIV alla lamivudina e la risposta clinica alla terapia, non è stata ancora stabilita. I test di sensibilità in vitro non sono stati standardizzati e i risultati possono variare in base a fattori relativi al metodo.

E' stata riportata una ridotta sensibilità in vitro alla lamivudina in ceppi di HIV isolati da pazienti che avevano ricevuto terapia con EPIVIR®.

La lamivudina si è dimostrata essere altamente attiva in modo sinergico con zidovudina, inibendo la replicazione dell'HIV in colture cellulari.

Studi in vitro dimostrano che ceppi di virus zidovudina-resistenti possono divenire zidovudina-sensibili quando acquisiscono simultaneamente resistenza alla lamivudina. Inoltre in vivo si e evidenziato che la lamivudina associata con zidovudina ritarda la comparsa di ceppi zidovudina-resistenti in soggetti non sottoposti in precedenza a terapie anti-retrovirali.

La lamivudina, in vitro, dimostra bassa citotossicità nei confronti dei linfociti del sangue periferico e delle linee cellulari di linfociti e di monociti - macrofagi, nonchè di svariate cellule staminali nel midollo osseo. Pertanto la lamivudina possiede, in vitro, un elevato indice terapeutico.

5.2. PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

Assorbimento

La lamivudina è ben assorbita a livello intestinale, e la biodisponibilità della lamivudina orale negli adulti è normalmente tra l'80 e l'85%. A seguito di somministrazione orale, il tempo di picco (t_{max}) medio della concentrazione sierica massima (C_{max}) è di circa 1 ora. A dosi terapeutiche, cioè 4 mg/kg/die (in due dosi ogni 12 ore), la C_{max} è dell'ordine di 1,5-1,9 µg/ml.

La somministrazione della lamivudina in concomitanza con il cibo determina un ritardo del t max e una diminuizione del C_{max} (ridotto del 47%). Tuttavia la biodisponibilità della lamivudina (basata sulla AUC) non ne è influenzata.

La somministrazione di lamivudina in associazione con zidovudina, determina un aumento del 13% nella esposizione alla zidovudina e un aumento del 28% nei livelli plasmatici di picco. Questo dato non viene ritenuto significativo per la sicurezza del paziente e pertanto non e necessario alcun adattamento posologico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio, risultato dagli studi per via endovenosa, è di 1,3 litri/kg. L'emivita di eliminazione osservata è di 5-7 ore. La clearance sistemica media della lamivudina è circa 0,32 l/ora/kg: la clearance renale è predominante (>70%) ed avviene per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici.

La lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche (<16%-36% con l'albumina sierica in studi *in vitro*).

Dati limitati mostrano che la lamivudina penetra nel sistema nervoso centrale e raggiunge il liquido cerebrospinale. In media il rapporto tra la concentrazione della lamivudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, è di circa 0,12. Non è nota la reale entità di tale passaggio nè il rapporto con una eventuale efficacia clinica.

Metabolismo

La lamivudina viene escreta, immodificata, principalmente per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10%) e del ridotto legame con le proteine plasmatiche. è bassa la probabilità di interazioni metaboliche di altri farmaci con la lamivudina.

Eliminazione

Studi in pazienti con insufficienza renale dimostrano che l'eliminazione della lamivudina è influenzata dalla alterata funzionalità renale. Il regime posologico raccomandato per i pazienti con clearance della creatinina inferiore ai 50 ml/min è riportato nella sezione Posologia (vedi sezione 4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE).

L'interazione con trimethoprim, un costituente del co-trimoxazolo, causa un aumento del 40% della esposizione alla lamivudina, somministrata alle dosi terapeutiche. Ciò non richiede alcuna modifica posologica, a meno che il paziente non presenti anche insufficienza renale (vedi sezione 4.5. INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME DI INTERAZIONE e modifiche posologiche nell'insufficienza renale, sezione 4.2. POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE). La somministrazione di co-trimoxazolo con EPIVIR® in pazienti con insufficienza renale deve essere attentamente valutata.

5.3. DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

Negli studi di tossicità nell'animale, la somministrazione di lamivudina ad alte dosi non è stata associata ad alcuna rilevante tossicità d'organo. Alle dosi più elevate, sono stati osservati effetti minori sugli indicatori della funzionalità epatica e renale, oltre che occasionali riduzioni nel peso del fegato. Gli effetti clinicamente rilevanti comparsi sono stati la riduzione nella conta eritrocitaria e la neutropenia.

La lamivudina non si è dimostrata mutagena nei test sui batteri ma, come molti analoghi dei nucleosidi, ha presentato attività in un test citogenetico in vitro e nel test sul linfoma del topo. La lamivudina non e genotossica in vivo a dosi che inducono concentrazioni plasmatiche circa 30-40 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Poichè l'attività mutagena in vitro della lamivudina non è stata confermata dai test in vivo, ne consegue che la lamivudina non dovrebbe rappresentare un rischio genotossico per i pazienti in trattamento.

Sono in corso studi a lungo termine di carcinogenesi nell'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. LISTA DEGLI ECCIPIENTI

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina PhEur (E 460), sodio amido glicolato BP, magnesio stearato PhEur (E 572).

Rivestimento della compressa: metilidrossipropilcellulosa PhEur (E 464), titanio biossido PhEur (E 171), polietilenglicole PhEur, polisorbato 80 PhEur (E 433), acqua depurata PhEur.

6.2. INCOMPATIBILITÀ

Non riportate.

6.3. VALIDITA

2 anni.

6.4. SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare tra 2 e 30°C.

6.5. NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

Astuccio di cartone contenente 60 compresse rivestite in un flacone bianco di polietilene ad alta densità (HDPE), munito di chiusura di sicurezza a prova di bambino.

6.6. ISTRUZIONI PER L'USO

Non richieste.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DI PRIMA AIC/RINNOVO AIC

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

AUTORIZZAZIONE DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE/I DELL'AUTORIZZAZIONE / DELLE AUTORIZZAZIONI DI FABBRICAZIONE

Produttore/i del principio attivo:

Glaxo Operations (UK) Ltd
Cobden Street, Montrose, Angus D10 8EA, UK

Produttore/i del prodotto finito, EPIVIR® compresse rivestite e responsabile della sua distribuzione su scala nello Spazio economico europeo:

Glaxo Operations (UK) Ltd
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12,0DJ, UK

Autorizzazione di fabbricazione rilasciata il 30 giugno dal Department of Health, Medicines Control Agency (Ministero della Sanità, Agenzia di controllo dei medicinali), Market Towers, 1 Nine Elms lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, UK.

Produttore/i del prodotto finito, EPIVIR® soluzione orale e responsabile della sua distribuzione su scala nello Spazio economico europeo:

Glaxo Pharmaceuticals (UK) Ltd
Speke Boulevard, Speke, Liverpool L24 9JD, UK

Autorizzazione di fabbricazione rilasciata il 30 giugno dal Department of Health, Medicines Control Agency (Ministero della Sanità, Agenzia di controllo dei medicinali), Market Towers, 1 Nine Elms lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, UK.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitata non rinnovabile

C. OBBLIGHI SPECIFICI DEL TITOLARE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il richiedente è stato consultato (lettera del 17 aprile 1996) e si è impegnato a fornire all'EMEA, entro i termini specificati, i risultati degli studi qui di seguito indicati.

1. EPIVIR® compresse rivestite

1.1 Riesame annuale
Il rapporto rischi/benefici del medicinale sarà riesaminato annualmente, sulla base dei seguenti dati:

a) aspetti clinici:

- la relazione preliminare e la relazione finale della prova NUCB3007 rispettivamente entro il 30 giugno 1997 ed il 30 settembre1997;

- i risultati dei seguenti studi, condotti in collaborazione con altre case, che prevedono combinazioni con l'EPIVIR®, una volta che siano disponibili le relative valutazioni finali (le scadenze possono essere indicate solo per gli studi di cui la Glaxo Wellcome e promotore):

		Promotore dello studio:
RITONAVIR: (giugno 1998)	NUCB 2019	Glaxo Wellcome/Abbott
	ACTG 315	ACTG
	ANRS 053	ANRS
INDINAVIR:	AVANTI II	Glaxo Wellcome (giugno 1998)
	MERCK 035	Merck
	MERCK 039	Merck
	ACTG 320	ACTG
	MERCK 042	Merck
NELFINAVIR (Viracept)	AVANTI III	Glaxo Wellcome (giugno 1998)
	AGOURON 509	Agouron
SAQUINAVIR	NV 15114	Roche
DDI	ICC 002	Inter Company Collaboration
	NUCA 2005	Glaxo Wellcome (dic. 1996)
	ANRS 052	ANRS
D4T	ANRS 057	ANRS
	ANRS 058	ANRS
	ACTG 306	ACTG
DDC	QUATTRO STUDY	UK-MRC
LOVIRIDE:	AVANTI I	Glaxo Wellcome (giugno 1998)
	NUCB 3007	Glaxo Wellcome (sett. 1997)

1.2 **Altri obblighi**

a) aspetti chimici, farmaceutici e biologici:

- completamento, entro il 15 giugno 1996, dei saggi di purezza mediante il controllo di routine dei metalli pesanti e delle ceneri solfatate ovvero giustificazione se le prove non sono svolte su base regolare;
- entro il 15 giugno 1996, risultati globali sull'assorbimento UV a 440 nm;
- entro il 15 giugno 1996, dati supplementari sulla caratterizzazione della sostanza di riferimento usata nei controlli analitici;
- entro il 15 giugno 1996, un metodo di verifica ed una specifica di durata della purezza microbica;
- entro il 15 giugno 1996, un saggio di identificazione del colorante E171 (diossido di titanio) ovvero giustificazione se la prova non è svolta su base regolare;
- entro il 15 giugno 1996, dati sulla dissoluzione con 0,1 M HCl e, se necessario, nuove specifiche;
- entro il 15 giugno 1996, descrizione completa del contenitore ideato per la conservazione del principio attivo;

b) aspetti tossicologici e farmacologici:

- risultati, entro il 15 giugno 1996, di un saggio del micronucleo a dosaggio triplo, atto a studiare i potenziali effetti mutagenici in-vivo del Lamivudine in dose ripetuta.

c) aspetti clinici:

- entro il 31 ottobre 1996, relazione finale sullo studio NUCB 1003 (pazienti con deficit della funzionalità renale);
- entro il 31 ottobre 1996, analisi finale della farmacocinetica nei soggetti degli studi NUCA3001 e NUCA 3002 (ivi compresa l'analisi delle interazioni fra zidovudina e Lamivudine ed un riepilogo della farmacocinetica);
- entro il 31 dicembre 1996, risultati preliminari relativi all'ottimizzazione della dose (studi di farmacocinetica/farmacodinamica con zidovudina).

2. **EPIVIR® soluzione orale**

2.1 **Riesame annuale**

Il rapporto rischi/benefici del medicinale sarà riesaminato annualmente, sulla base dei seguenti dati:

a) aspetti chimici, farmaceutici e biologici:

- la presentazione, entro il 31 luglio 1997, di una variazione della formulazione che limiti al minimo indispensabile la quantità di etanolo, ottimizzi il pH della soluzione ed elimini l'edetato disodico, a meno che l'uso di quest'ultimo non venga chiaramente giustificato;

b) aspetti clinici:

- la relazione preliminare e la relazione finale della prova NUCB3007 rispettivamente entro il 30 giugno 1997 ed il 30 settembre1997;
- i risultati dei seguenti studi, condotti in collaborazione con altre case, che prevedono combinazioni con l'EPIVIR®, una volta che siano disponibili le relative valutazioni finali (le scadenze possono essere indicate solo per gli studi di cui la Glaxo Wellcome è promotore):

		Promotore dello studio:
RITONAVIR: (giugno 1998)	NUCB 2019	Glaxo Wellcome/Abbott
	ACTG 315	ACTG
	ANRS 053	ANRS
INDINAVIR:	AVANTI II	Glaxo Wellcome (giugno 1998)
	MERCK 035	Merck
	MERCK 039	Merck
	ACTG 320	ACTG
	MERCK 042	Merck
NELFINAVIR (Viracept)	AVANTI III	Glaxo Wellcome (giugno 1998)
	AGOURON 509	Agouron
SAQUINAVIR	NV 15114	Roche
DDI	ICC 002	Inter Company Collaboration
	NUCA 2005	Glaxo Wellcome (dic. 1996)
	ANRS 052	ANRS
D4T	ANRS 057	ANRS
	ANRS 058	ANRS
	ACTG 306	ACTG
DDC	QUATTRO STUDY	UK-MRC
LOVIRIDE:	AVANTI I	Glaxo Wellcome (giugno 1998)
	NUCB 3007	Glaxo Wellcome (sett. 1997)

2.2 Altri obblighi

a) aspetti chimici, farmaceutici e biologici:

- proposta di un adeguato dispositivo di misurazione entro il 30 novembre 1996;
- completamento, entro il 15 giugno 1996, dei saggi di purezza mediante il controllo di routine dei metalli pesanti e delle ceneri solfatate ovvero giustificazione se le prove non sono svolte su base regolare;
- entro il 15 giugno 1996, risultati globali sull'assorbimento UV a 440 nm;
- entro il 15 giugno 1996, dati supplementari sulla caratterizzazione della sostanza di riferimento usata nei controlli analitici;
- entro il 15 giugno 1996, documentazione supplementare sull'identificazione di routine degli aromatizzanti usati;
- entro il 15 giugno 1996, descrizione completa del contenitore ideato per la conservazione del principio attivo;
- entro il 15 giugno 1996, dati supplementari sulla compatibilità tra l'imballaggio primario e la durata di vita della soluzione;
- entro il 15 giugno 1996, dati supplementari sulla caratterizzazione del prodotto di degradazione;

b) aspetti tossicologici e farmacologici:

- risultati, entro il 15 giugno 1996, di un saggio del micronucleo a dosaggio triplo, atto a studiare i potenziali effetti mutagenici in-vivo del Lamivudine in dose ripetuta;

c) aspetti clinici:

- entro il 31 ottobre 1996, relazione finale sullo studio NUCB 1003 (pazienti con deficit della funzionalità renale);
- entro il 31 ottobre 1996, analisi finale della farmacocinetica nei soggetti degli studi NUCA3001 e NUCA 3002 (ivi compresa l'analisi delle interazioni fra zidovudina e Lamivudine ed un riepilogo della farmacocinetica);
- entro il 31 dicembre 1996, risultati preliminari relativi all'ottimizzazione della dose (studi di farmacocinetica/farmacodinamica con zidovudina).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

Testo proposto per l'astuccio di EPIVIR® (lamivudina) Soluzione orale

Descrizione: astuccio standard anticontraffazione contenente 240 ml di EPIVIR® soluzione orale (10 mg/ml) in un flacone bianco di polietilene ad alta densità ed un foglio istruzioni.

Astuccio esterno:

EPIVIR® soluzione orale
Lamivudina

Un flacone contiene
240 ml di lamivudina (10 mg/ml)

Prima dell'uso leggere l'istruzione interna
Usare esclusivamente secondo le indicazioni del medico
Per uso orale
Tenere tutti i medicinali fuori della portata dei bambini

Il prodotto contiene anche:
zucchero (saccarosio)
alcool (etanolo) 6%
conservanti: metile p-idrossibenzoato (E218) e propile p-idrossibenzoato (E216)

Conservare tra 2 e 25°C.
Non utilizzare dopo 1 mese dalla prima apertura

A.I.C. n.

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Regno Unito

Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica

Lotto n. e data di scadenza

Etichetta interna

EPIVIR® soluzione orale
Lamivudina

Un flacone contiene
240 ml di lamivudina (10 mg/ml)

Il prodotto contiene anche:
zucchero (saccarosio)
alcool (etanolo) 6%
conservanti: metile p-idrossibenzoato (E218) e propile p-idrossibenzoato (E216)

Usare esclusivamente secondo le indicazioni del medico
Per uso orale
Tenere tutti i medicinali fuori della portata dei bambini

Conservare tra 2 e 25°C.

Non utilizzare dopo 1 mese dalla prima apertura

A.I.C. n.

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Regno Unito

Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica

Lotto n. e data di scadenza

Testo proposto per l'astuccio di EPIVIR® (lamivudina) Compresse

Descrizione: astuccio standard anticontraffazione contenente 60 compresse di EPIVIR® in un flacone bianco di polietilene ad alta densità ed un foglio istruzioni.

Astuccio esterno:

EPIVIR® Compresse
Lamivudina

Una compressa rivestita contiene
lamivudina 150 mg

60 compresse

Prima dell'uso leggere l'istruzione interna

Usare esclusivamente secondo le indicazioni del medico
Per uso orale

Tenere tutti i medicinali fuori della portata dei bambini

Conservare tra 2 e 30°C.

A.I.C. n.

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Regno Unito

Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica

Lotto n. e data di scadenza

Etichetta interna:

EPIVIR® Compresse
Lamivudina

Una compressa rivestita contiene
lamivudina 150 mg

60 compresse

Usare esclusivamente secondo le indicazioni del medico
Per uso orale

Tenere tutti i medicinali fuori della portata dei bambini

Conservare tra 2 e 30°C.

A.I.C. n.

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Regno Unito

Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica

Lotto n. e data di scadenza

B - FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

EPIVIR® Soluzione orale

Questo Foglio Illustrativo è relativo alla sola forma di presentazione di EPIVIR Soluzione orale. Leggerlo attentamente prima di iniziare la terapia. Il Foglio Illustrativo fornisce le principali informazioni sul farmaco.

Per maggiori informazioni o consigli, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

1- DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EPIVIR® (lamivudina) Soluzione orale.

2- COMPOSIZIONE QUALITATIVA COMPLETA IN PRINCIPIO ATTIVO ED ECCIPIENTI

Principio attivo: lamivudina.
Eccipienti: zucchero (saccarosio 20%), alcool etilico (6%), metile p-idrossibenzoato (E218), propile p-idrossibenzoato (E216), acido citrico anidro, glicole propilenico, disodio edetato, acqua, aromi artificiali di fragola e banana.

3- FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

EPIVIR® Soluzione orale è fornito in astucci di cartone contenenti un flacone bianco di polietilene, munito di chiusura di sicurezza "a prova di bambino".
Il flacone contiene 240 ml (10 mg/ml) di lamivudina in soluzione per solo impiego orale.

4- CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

EPIVIR® appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati antivirali, usati nel trattamento dell'infezione da Virus della Immunodeficienza Umana (HIV).

5- NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL PRODUTTORE

Produttore: Glaxo Pharmaceuticals UK Ltd, Speke Boulevard, Speke, Liverpool. L24 9JD. Regno Unito.
Titolare dell'A.I.C.: Glaxo Group Ltd. Greenford Road, Greenford, Middlesex, UBS 0NN, Regno Unito.

6- INDICAZIONI TERAPEUTICHE

EPIVIR® è impiegato in associazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV.

EPIVIR® è stato studiato solo in associazione con zidovudina. Informazioni complete sugli effetti clinici non sono ancora disponibili, pur tuttavia un ulteriore studio è in corso.

7-. INFORMAZIONI NECESSARIE PRIMA DI ASSUMERE IL FARMACO

Controindicazioni

Questo farmaco non deve essere impiegato in caso di allergia a EPIVIR®, lamivudina o a qualsiasi componente della soluzione orale di EPIVIR®.

Speciali precauzioni per l'uso

Valutare l'uso di EPIVIR® con il proprio medico curante in caso di malattia renale o se si è avuta o si ha in corso una malattia epatica. In particolare, in caso di malattia epatica cronica dovuta a infezione da epatite B, non si deve interrompere il trattamento senza istruzioni del medico curante, in quanto esiste un rischio limitato di riacutizzazione dell'epatite.

E' importante che il medico curante sia informato circa ogni sintomo del paziente, anche se questi ritenga che non sia correlato con l'infezione HIV. Ciò in quanto il medico può dover adattare la posologia del farmaco.

Gravidanza ed allattamento

E' necessario informare il medico curante prima di assumere qualsiasi farmaco, compreso EPIVIR®, in caso di gravidanza o di probabile gravidanza nel breve periodo, o in caso di allattamento al seno. EPIVIR® non deve essere assunto durante i primi 3 mesi di gravidanza. Alcuni esperti raccomandano che le donne con infezione da HIV in nessun caso allattino al seno i loro bambini, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Effetti sulla capacita' di guida e sull'uso di macchinari

E' improbabile che EPIVIR® interferisca con la capacità di guidare o di usare macchinari. Tuttavia, tali effetti non possono essere esclusi completamente. Inoltre la malattia da HIV puo compromettere gravemente queste capacità.

Interazioni

E' importante che il medico curante sia a conoscenza di tutte le terapie che il paziente segue, in modo da adottare il miglior trattamento possibile. Il paziente quindi deve informare il medico di tutti i farmaci che assume, compresi: vitamine, rimedi erboristici od omeopatici, anche se acquistati dal paziente stesso. EPIVIR® non deve essere somministrato con ganciclovir o foscarnet per via iniettabile.

Speciali avvertenze

Al momento non vi sono dati sufficienti per raccomandare l'impiego di EPIVIR® nei bambini di età inferiore a 12 anni.

EPIVIR® non deve essere assunto durante i primi 3 mesi di gravidanza.

Si deve tener presente che il trattamento con EPIVIR® non riduce il rischio di trasmissione dell'infezione ad altre persone, pertanto il paziente può ancora trasmettere l'infezione da HIV per contatto sessuale o con sangue infetto; è necessario impiegare le precauzioni opportune. Durante il trattamento con EPIVIR® o con qualsiasi altra terapia per la malattia da HIV, si puo continuare a sviluppare infezioni concomitanti ed altre complicanze dell'infezione HIV; pertanto il paziente deve rimanere sotto il regolare controllo del proprio medico curante.

Poiché questo farmaco favorisce il controllo della malattia ma non la cura, è necessario assumerlo ogni giorno. Non sospendere la terapia, senza prima avere parlato con il proprio medico.

Questo farmaco contiene una piccola quantità di alcool.

Il paziente diabetico deve tenere presente che ciascuna dose (150 mg=15 ml) contiene 3 g di zucchero.

A causa del contenuto di zucchero, inoltre, si raccomanda una regolare pulizia dei denti per evitare l'insorgenza di carie dentarie.

8- POSOLOGIA E ISTRUZIONI PER L'USO CORRETTO

Assumere il farmaco secondo le istruzioni ricevute dal medico. Sulla etichetta del farmaco puo essere riportata la posologia. Se non lo fosse, o in caso di dubbio, consultare il proprio medico o farmacista.

La posologia abituale è di 15 ml (150 mg) 2 volte al giorno, preferibilmente non con un pasto.

Può essere necessario modificare la dose in pazienti con problemi renali: seguire in tal caso le istruzioni del proprio medico.

Condotta da seguire in caso di sovradosaggio

E' improbabile che l'assunzione di una dose eccessiva del farmaco possa causare problemi gravi. Tuttavia deve essere informato il proprio medico curante e il proprio farmacista, o si deve ricorrere al pronto soccorso del più vicino ospedale per eventuali consigli.

Condotta da seguire in caso sia stata omessa una dose

Qualora si sia dimenticata una dose, assumerla appena lo si ricordi, proseguendo quindi la terapia.

9- EFFETTI INDESIDERATI

Come per altri farmaci, alcuni pazienti possono presentare effetti indesiderati dovuti a EPIVIR® . Durante il trattamento della malattia da HIV, con EPIVIR® da solo o in associazione con zidovudina, sono stati riportati effetti indesiderati. In molti casi non é chiaro se siano correlati a EPIVIR® o alla malattia.

Alcuni pazienti possono essere allergici ai farmaci. INTERROMPERE immediatamente l'assunzione del farmaco e rivolgersi al proprio medico curante se compaiono i seguenti sintomi immediatamente dopo l'assunzione di EPIVIR®

crampi molto forti allo stomaco, con nausea e vomito, che possono essere dovuti ad una condizione denominata pancreatite.

Respiro affannoso improvviso e dolore toracico o senso di costrizione toracica.
Gonfiore delle palpebre, del viso o delle labbra.
Arrossamento della pelle o orticaria diffusa in qualsiasi parte del corpo.

Consultare il proprio medico alla prima visita prevista, se compare uno dei seguenti effetti indesiderati:
mal di testa, nausea, vomito, diarrea, arrossamento della pelle, affaticamento o generale sensazione di malessere.
Intorpidimento, sensazione di formicolio o sensazione di debolezza agli arti.

Altri effetti indesiderati sono:
insonnia, tosse, sintomatologia nasale, dolori muscolari e articolari, diminuizione di alcuni tipi di cellule del sangue (compresi i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine) ed aumento di alcuni enzimi del fegato.

Informare sempre il proprio medico o farmacista riguardo ogni effetto indesiderato, anche se non compreso in questo Foglio Illustrativo.

In caso di comparsa di altri sintomi non comprensibili da parte del paziente, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

10- PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Non assumere il farmaco dopo la data di scadenza indicata sul flacone e sulla confezione esterna.

Conservazione del farmaco

Come per tutti gli altri farmaci, tenere EPIVIR® fuori della portata dei bambini.

Conservare EPIVIR® Soluzione orale tra 2 e 25 °C.
Non utilizzare dopo 1 mese dalla prima apertura.

11- DATA DELL'ULTIMA REVISIONE:

Da ricordare

Questo farmaco è per il paziente per il quale è prescritto. Non deve essere assunto da altri, in quanto può risultare ad essi dannoso, anche se presentano i medesimi sintomi.

Questo Foglio Illustrativo non fornisce tutte le informazioni riguardanti il farmaco. Per qualsiasi richiesta di chiarimenti o dubbio, rivolgersi al proprio medico o farmacista.
Non gettare questo Foglio Illustrativo finché non sia stato terminato il farmaco, poichè si potrebbe presentare la necessità di consultarlo ancora.

Per qualsiasi informazione relativa a questo prodotto, prego contattare il locale rappresentante del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/ België	Boulevard du triomphe 172 Triomflaan 1160 Bruxelles/Brussel	02/676.57.11
Danmark	Nykær 68 DK2605 Brøndby	36 75 90 00
Deutschland	Industriestraße 32 - 36 23843 Bad Oldesloe	040 415 230
Eire	PO Box No. 700 Grange Road Rathfarnham Dublin 16	(01) 298 4733
Ελλασ	Λεωφ. Κηφισιασ 266 152 32 Χαλανδρι	6882100-200-300
España	Parque Tecnológico de Madrid c/Dr. Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos Madrid	91 80 70 30 1
France	43 rue Vineuse 75764 Paris Cedex 16	(1) 47 55 33 00
Italia	Via Alessandro Fleming, 2 37100 Verona	045 9218111
Luxembourg	Boulevard du triomphe 172 1160 Bruxelles Belgique	+ 32 2 676 57 11
Nederland	Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist	030 - 6938100
Osterreich	Albert Schweitzer -Gaße 6 A-1140 Wien	0222 97075-0
Portugal	R. Dr. António Loureiro Borges, N°3 Arquiparque - Miraflores 1495 Algés	01 4129500
Sverige	Box 263 S-431 23 Mölndal	031 670900
Suomi/Finland	PL 32/PB 32 02171 Espoo/02171 Esbo	90 5024240
United Kingdom	Stockley Park Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	0181 990 9000

EPIVIR® Compresse

Questo Foglio Illustrativo e relativo alla sola forma di presentazione di EPIVIR® Compresse. Leggerlo attentamente prima di iniziare la terapia. Il Foglio Illustrativo fornisce le principali informazioni sul farmaco.

Per maggiori informazioni o consigli, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

1- DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EPIVIR® (lamivudina) Compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA COMPLETA IN PRINCIPIO ATTIVO ED ECCIPIENTI

Principio attivo: lamivudina.
Eccipienti: cellulosa microcristallina (E460), sodio amido glicolato, magnesio stearato (E572), metilidrossipropilcellulosa (E464), titanio biossido (E171), polietilenglicole, polisorbato 80 (E433).

3- FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

EPIVIR® Compresse è fornito in astucci di cartone contenenti 60 compresse rivestite in un flacone bianco di polietilene, munito di chiusura di sicurezza "a prova di bambino".
Le compresse sono rivestite, di colore bianco, di forma romboidale, con impresso "GX CJ7" su un lato. Ciascuna compressa di EPIVIR® contiene 150 mg di lamivudina.

4- CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

EPIVIR® appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati antivirali, usati nel trattamento dell'infezione da Virus della Immunodeficienza Umana (HIV).

5- NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL PRODUTTORE

Produttore: Glaxo Operations UK Ltd, Priory Street, Ware, Herts, SG12 0DJ, Regno Unito.
Titolare dell'A.I.C.: Glaxo Group Ltd, Greenford Road, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Regno Unito.

6- INDICAZIONI TERAPEUTICHE

EPIVIR® e impiegato in associazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV.
EPIVIR® è stato studiato solo in associazione con zidovudina. Informazioni complete sugli effetti clinici non sono ancora disponibili, pur tuttavia un ulteriore studio è in corso.

7-. INFORMAZIONI NECESSARIE PRIMA DI ASSUMERE IL FARMACO

<u>Controindicazioni</u>

Questo farmaco non deve essere impiegato in caso di allergia a EPIVIR® , lamivudina o a qualsiasi componente delle compresse di EPIVIR®

<u>Speciali precauzioni per l'uso</u>

Valutare l'uso di EPIVIR® con il proprio medico curante in caso di malattia renale o se si è avuta o si ha in corso una malattia epatica. In particolare in caso di malattia epatica cronica dovuta a infezione da epatite B, non si deve interrompere il trattamento senza istruzioni del medico curante, in quanto esiste un rischio limitato di riacutizzazione dell'epatite.

E' importante che il medico curante sia informato circa ogni sintomo del paziente, anche se questi ritenga che non sia correlato con l'infezione HIV. Ciò in quanto il medico può dover adattare la posologia del farmaco.

Gravidanza e allattamento

E' necessario informare il medico curante prima di assumere qualsiasi farmaco, compreso EPIVIR® , in caso di gravidanza o di probabile gravidanza nel breve periodo, o in caso di allattamento al seno. EPIVIR® non deve essere assunto durante i primi 3 mesi di gravidanza. Alcuni esperti raccomandano che le donne con infezione da HIV in nessun caso allattino al seno i loro bambini, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Effetti sulla capacita' di guida e sull'uso di macchinari

E' improbabile che EPIVIR® interferisca con la capacità di guidare o di usare macchinari. Tuttavia, tali effetti non possono essere esclusi completamente. Inoltre la malattia da HIV puo compromettere gravemente queste capacità.

<u>Interazioni</u>

E' importante che il medico curante sia a conoscenza di tutte le terapie che il paziente segue, in modo da adottare il miglior trattamento possibile. Il paziente quindi deve informare il medico di tutti i farmaci che assume, compresi: vitamine, rimedi erboristici od omeopatici, anche se acquistati dal paziente stesso. EPIVIR® non deve essere somministrato con ganciclovir o foscarnet per via iniettabile.

Speciali Avvertenze

Al momento non vi sono dati sufficienti per raccomandare l'impiego di EPIVIR® nei bambini di età inferiore a 12 anni.

EPIVIR® non deve essere assunto durante i primi 3 mesi di gravidanza.

Si deve tener presente che il trattamento con EPIVIR® non riduce il rischio di trasmissione dell'infezione ad altre persone, pertanto il paziente può ancora trasmettere l'infezione da HIV per contatto sessuale o con sangue infetto; è necessario impiegare le precauzioni opportune..

Durante il trattamento con EPIVIR® o con qualsiasi altra terapia per la malattia da HIV, si può continuare a sviluppare infezioni concomitanti ed altre complicanze dell'infezione HIV; pertanto il paziente deve rimanere sotto il regolare controllo del proprio medico curante.

Poiché questo farmaco favorisce il controllo della malattia ma non la cura, è necessario assumerlo ogni giorno. Non sospendere la terapia, senza prima avere parlato con il proprio medico.

8. POSOLOGIA E ISTRUZIONI PER L'USO CORRETTO

Assumere il farmaco secondo le istruzioni ricevute dal medico. Sulla etichetta del farmaco puo essere riportata la posologia. Se non lo fosse, o in caso di dubbio, consultare il proprio medico o farmacista.

La posologia abituale è di una compressa (150 mg) 2 volte al giorno, preferibilmente non con un pasto.

EPIVIR® e disponibile, per i pazienti che non sono in grado di assumere compresse, anche nella formulazione soluzione orale (10 mg/ml).

Può essere necessario modificare la dose in pazienti con problemi renali: seguire in tal caso le istruzioni del proprio medico.

Condotta da seguire in caso di sovradosaggio

E' improbabile che l'assunzione di una dose eccessiva del farmaco possa causare problemi gravi. Tuttavia deve essere informato il proprio medico curante o il proprio farmacista, o si deve ricorrere al pronto soccorso del più vicino ospedale per eventuali consigli.

Condotta da seguire in caso sia stata omessa una dose

Qualora si sia dimenticata una dose, assumerla appena lo si ricordi, proseguendo quindi la terapia.

9- EFFETTI INDESIDERATI

Come per altri farmaci, alcuni pazienti possono presentare effetti indesiderati dovuti a EPIVIR® Durante il trattamento della malattia da HIV, con EPIVIR® da solo o in associazione con zidovudina, sono stati riportati effetti indesiderati. In molti casi non é chiaro se siano correlati a EPIVIR® o alla malattia.

Alcuni pazienti possono essere allergici ai farmaci. INTERROMPERE immediatamente l'assunzione del farmaco e rivolgersi al proprio medico curante se compaiono i seguenti sintomi immediatamente dopo l'assunzione di EPIVIR®

crampi molto forti allo stomaco, con nausea e vomito, che possono essere dovuti ad una condizione denominata pancreatite.
Respiro affannoso improvviso e dolore toracico o senso di costrizione toracica.
Gonfiore delle palpebre, del viso o delle labbra.
Arrossamento della pelle o orticaria diffusa in qualsiasi parte del corpo.

Consultare il proprio medico alla prima visita prevista, se compare uno dei seguenti effetti indesiderati:
mal di testa, nausea, vòmito, diarrea, arrossamento della pelle, affaticamento o generale sensazione di malessere.
Intorpidimento, sensazione di formicolio o sensazione di debolezza agli arti.

Altri effetti indesiderati sono:
insonnia, tosse, sintomatologia nasale, dolori muscolari e articolari, diminuizione di alcuni tipi di cellule del sangue (compresi i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine) ed aumento di alcuni enzimi del fegato.

Informare sempre il proprio medico o farmacista riguardo ogni effetto indesiderato, anche se non compreso in questo Foglio Illustrativo.
In caso di comparsa di altri sintomi non comprensibili da parte del paziente, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

10- PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Non assumere il farmaco dopo la data di scadenza indicata sul contenitore delle compresse e sulla confezione esterna.

Conservazione del farmaco

Come per tutti gli altri farmaci, tenere EPIVIR® fuori della portata dei bambini.

Conservare EPIVIR® Compresse tra 2 e 30°C.

11- DATA DELL'ULTIMA REVISIONE:

Da ricordare

Questo farmaco è per il paziente per il quale è prescritto. Non deve essere assunto da altri, in quanto può risultare ad essi dannoso, anche se presentano i medesimi sintomi.

Questo Foglio Illustrativo non fornisce tutte le informazioni riguardanti il farmaco. Per qualsiasi richiesta di chiarimenti o dubbio, rivolgersi al proprio medico o farmacista.
Non gettare questo Foglio Illustrativo finché non sia stato terminato il farmaco, poichè si potrebbe presentare la necessità di consultarlo ancora.

Per qualsiasi informazione relativa a questo prodotto, prego contattare il locale rappresentante del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/ België	Boulevard du triomphe 172 Triomflaan 1160 Bruxelles/Brussel	02/676.57.11
Danmark	Nykær 68 DK2605 Brøndby	36 75 90 00
Deutschland	Industriestraße 32 - 36 23843 Bad Oldesloe	040 415 230
Eire	PO Box No. 700 Grange Road Rathfarnham Dublin 16	(01) 298 4733
Ελλασ	Λεωφ. Κηφισιασ 266 152 32 Χαλανδρι	6882100-200-300
España	Parque Tecnológico de Madrid c/ Dr. Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos Madrid	91 80 70 30 1
France	43 rue Vineuse 75764 Paris Cedex 16	(1) 47 55 33 00
Italia	Via Alessandro Fleming, 2 37100 Verona	045 9218111
Luxembourg	Boulevard du triomphe 172 1160 Bruxelles Belgique	+ 32 2 676 57 11
Nederland	Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist	030 - 6938100

Osterreich	Albert Schweitzer -Gaße 6 A-1140 Wien	0222 97075-0
Portugal	R. Dr. António Loureiro Borges, N°3 Arquiparque - Miraflores 1495 Algés	01 4129500
Sverige	Box 263 S-431 23 Mölndal	031 670900
Suomi/Finland	PL 32/PB 32 02171 Espoo/02171 Esbo	90 5024240
United Kingdom	Stockley Park Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	0181 990 9000

96A6662

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(8652409) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

ABRUZZO

◇ **CHIETI**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via A. Herio, 21
◇ **L'AQUILA**
LIBRERIA LA LUNA
Viale Persichetti, 9/A
◇ **LANCIANO**
LITOLIBROCARTA
Via Renzetti, 8/10/12
◇ **PESCARA**
LIBRERIA COSTANTINI DIDATTICA
Corso V. Emanuele, 146
LIBRERIA DELL'UNIVERSITÀ
Via Galilei (ang. via Gramsci)
◇ **SULMONA**
LIBRERIA UFFICIO IN
Circonvallazione Occidentale, 10

BASILICATA

◇ **MATERA**
LIBRERIA MONTEMURRO
Via delle Beccherie, 69
◇ **POTENZA**
LIBRERIA PAGGI ROSA
Via Pretoria

CALABRIA

◇ **CATANZARO**
LIBRERIA NISTICO
Via A. Daniele, 27
◇ **COSENZA**
LIBRERIA DOMUS
Via Monte Santo, 51/53
◇ **PALMI**
LIBRERIA IL TEMPERINO
Via Roma, 31
◇ **REGGIO CALABRIA**
LIBRERIA L'UFFICIO
Via B. Buozzi, 23/A/B/C
◇ **VIBO VALENTIA**
LIBRERIA AZZURRA
Corso V. Emanuele III

CAMPANIA

◇ **ANGRI**
CARTOLIBRERIA AMATO
Via dei Goti, 11
◇ **AVELLINO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Vasto, 15
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Matteotti, 30/32
CARTOLIBRERIA CESA
Via G. Nappi, 47
◇ **BENEVENTO**
LIBRERIA LA GIUDIZIARIA
Via F. Paga, 11
LIBRERIA MASONE
Viale Rettori, 71
◇ **CASERTA**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Caduti sul Lavoro, 29/33
◇ **CASTELLAMMARE DI STABIA**
LINEA SCUOLA S.a.s.
Via Raiola, 69/D
◇ **CAVA DEI TIRRENI**
LIBRERIA RONDINELLA
Corso Umberto I, 253
◇ **ISCHIA PORTO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Sogliuzzo
◇ **NAPOLI**
LIBRERIA L'ATENEO
Viale Augusto, 168/170
LIBRERIA GUIDA 1
Via Portalba, 20/23
LIBRERIA GUIDA 2
Via Merliani, 118
LIBRERIA I.B.S.
Salita del Casale, 18
LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO
Via Caravita, 30
LIBRERIA TRAMA
Piazza Cavour, 75
◇ **NOCERA INFERIORE**
LIBRERIA LEGISLATIVA CRISCUOLO
Via Fava, 51;
◇ **POLLA**
CARTOLIBRERIA GM
Via Crispi
◇ **SALERNO**
LIBRERIA GUIDA
Corso Garibaldi, 142

EMILIA-ROMAGNA

◇ **BOLOGNA**
LIBRERIA GIURIDICA CERUTI
Piazza Tribunali, 5/F
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Castiglione, 1/C
EDINFORM S.a.s.
Via Farini, 27
◇ **CARPI**
LIBRERIA BULGARELLI
Corso S. Cabassi, 15
◇ **CESENA**
LIBRERIA BETTINI
Via Vescovado, 5
◇ **FERRARA**
LIBRERIA PASELLO
Via Canonica, 16/18
◇ **FORLÌ**
LIBRERIA CAPPELLI
Via Lazzaretto, 51
LIBRERIA MODERNA
Corso A. Diaz, 12
◇ **MODENA**
LIBRERIA GOLIARDICA
Via Emilia, 210
◇ **PARMA**
LIBRERIA PIROLA PARMA
Via Farini, 34/D
◇ **PIACENZA**
NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO
Via Quattro Novembre, 160
◇ **RAVENNA**
LIBRERIA RINASCITA
Via IV Novembre, 7
◇ **REGGIO EMILIA**
LIBRERIA MODERNA
Via Farini, 1/M
◇ **RIMINI**
LIBRERIA DEL PROFESSIONISTA
Via XXII Giugno, 3

FRIULI-VENEZIA GIULIA

◇ **GORIZIA**
CARTOLIBRERIA ANTONINI
Via Mazzini, 16
◇ **PORDENONE**
LIBRERIA MINERVA
Piazzale XX Settembre, 22/A
◇ **TRIESTE**
LIBRERIA EDIZIONI LINT
Via Romagna, 30
LIBRERIA TERGESTE
Piazza Borsa, 15 (gall. Tergesteo)
◇ **TRIESTE**
LIBRERIA INTERNAZIONALE ITALO SVEVO
Corso Italia, 9/F
◇ **UDINE**
LIBRERIA BENEDETTI
Via Mercatovecchio, 13
LIBRERIA TARANTOLA
Via Vittorio Veneto, 20

LAZIO

◇ **FROSINONE**
CARTOLIBRERIA LE MUSE
Via Marittima, 15
◇ **LATINA**
LIBRERIA GIURIDICA LA FORENSE
Viale dello Statuto, 28/30
◇ **RIETI**
LIBRERIA LA CENTRALE
Piazza V. Emanuele, 8
◇ **ROMA**
LIBRERIA DE MIRANDA
Viale G. Cesare, 51/E-F-G
LIBRERIA GABRIELE MARIA GRAZIA
c/o Pretura Civile, piazzale Clodio
LA CONTABILE
Via Tuscolana, 1027
LIBRERIA IL TRITONE
Via Tritone, 61/A
LIBRERIA L'UNIVERSITARIA
Viale Ippocrate, 99
LIBRERIA ECONOMICO GIURIDICA
Via S. Maria Maggiore, 121
CARTOLIBRERIA MASSACCESI
Viale Manzoni, 53/C-D
LIBRERIA MEDICHINI
Via Marcantonio Colonna, 68/70
LIBRERIA DEI CONGRESSI
Viale Civiltà Lavoro, 124
◇ **SORA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Abruzzo, 4
◇ **TIVOLI**
LIBRERIA MANNELLI
Viale Mannelli, 10
◇ **VITERBO**
LIBRERIA DE SANTIS
Via Venezia Giulia, 5
LIBRERIA "AR"
Palazzo Uffici Finanziari - Pietrare

LIGURIA

◇ **CHIAVARI**
CARTOLERIA GIORGINI
Piazza N.S. dell'Orto, 37/38
◇ **GENOVA**
LIBRERIA GIURIDICA BALDARO
Via XII Ottobre, 172/R
◇ **IMPERIA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Viale Matteotti, 43/A-45
◇ **LA SPEZIA**
CARTOLIBRERIA CENTRALE
Via dei Colli, 5
◇ **SAVONA**
LIBRERIA IL LEGGIO
Via Montenotte, 36/R

LOMBARDIA

◇ **BERGAMO**
LIBRERIA ANTICA E MODERNA
LORENZELLI
Viale Giovanni XXIII, 74
◇ **BRESCIA**
LIBRERIA QUERINIANA
Via Trieste, 13
◇ **BRESSO**
CARTOLIBRERIA CORRIDONI
Via Corrdoni, 11
◇ **BUSTO ARSIZIO**
CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO
Via Milano, 4
◇ **COMO**
LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI
Via Mentana, 15
NANI LIBRI E CARTE
Via Cairoli, 14
◇ **CREMONA**
LIBRERIA DEL CONVEGNO
Corso Campi, 72
◇ **GALLARATE**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Piazza Risorgimento, 10
LIBRERIA TOP OFFICE
Via Torino, 8
◇ **LECCO**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Corso Mart. Liberazione, 100/A
◇ **LODI**
LA LIBRERIA S.a.s.
Via Defendente, 32
◇ **MANTOVA**
LIBRERIA ADAMO DI PELLEGRINI
Corso Umberto I, 32
◇ **MILANO**
LIBRERIA CONCESSIONARIA
IPZS-CALABRESE
Galleria V. Emanuele II, 15
◇ **MONZA**
LIBRERIA DELL'ARENGARIO
Via Mapelli, 4
◇ **PAVIA**
LIBRERIA INTERNAZIONALE GARZANTI
Palazzo dell'Università
◇ **SONDRIO**
LIBRERIA ALESSO
Via Caimi, 14

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

◇ **VARESE**
LIBRERIA PIROLA DI MITRANO
Via Albuzzi, 8

MARCHE

◇ **ANCONA**
LIBRERIA FOGOLA
Piazza Cavour, 4/5/6

◇ **ASCOLI PICENO**
LIBRERIA PROSPERI
Largo Crivelli, 8

◇ **MACERATA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA
Via Don Minzoni, 6

◇ **PESARO**
LIBRERIA PROFESSIONALE MARCHIGIANA
Via Mameli, 34

◇ **S. BENEDETTO DEL TRONTO**
LA BIBLIOFILA
Viale De Gasperi, 22

MOLISE

◇ **CAMPOBASSO**
CENTRO LIBRARIO MOLISANO
Viale Manzoni, 81/83
LIBRERIA GIURIDICA DI.E.M.
Via Capriglione, 42-44

PIEMONTE

◇ **ALBA**
CASA EDITRICE ICAP
Via Vittorio Emanuele, 19

◇ **ALESSANDRIA**
LIBRERIA INTERNAZIONALE BERTOLOTTI
Corso Roma, 122

◇ **ASTI**
LIBRERIA BORELLI
Corso V. Alfieri, 364

◇ **BIELLA**
LIBRERIA GIOVANNACCI
Via Italia, 14

◇ **CUNEO**
CASA EDITRICE ICAP
Piazza dei Galimberti, 10

◇ **NOVARA**
EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA
Via Costa, 32

◇ **TORINO**
CARTIERE MILIANI FABRIANO
Via Cavour, 17

◇ **VERBANIA**
LIBRERIA MARGAROLI
Corso Mameli, 55 - Intra

PUGLIA

◇ **ALTAMURA**
LIBRERIA JOLLY CART
Corso V. Emanuele, 16

◇ **BARI**
CARTOLIBRERIA QUINTILIANO
Via Arcidiacono Giovanni, 9
LIBRERIA PALOMAR
Via P. Amedeo, 176/B
LIBRERIA LATERZA GIUSEPPE & FIGLI
Via Sparano, 134
LIBRERIA FRATELLI LATERZA
Via Crisanzio, 16

◇ **BRINDISI**
LIBRERIA PIAZZO
Piazza Vittoria, 4

◇ **CERIGNOLA**
LIBRERIA VASCIAVEO
Via Gubbio, 14

◇ **FOGGIA**
LIBRERIA ANTONIO PATIERNO
Via Dante, 21

◇ **LECCE**
LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO
Via Palmieri, 30

◇ **MANFREDONIA**
LIBRERIA IL PAPIRO
Corso Manfredi, 126

◇ **MOLFETTA**
LIBRERIA IL GHIGNO
Via Campanella, 24

◇ **TARANTO**
LIBRERIA FUMAROLA
Corso Italia, 229

SARDEGNA

◇ **ALGHERO**
LIBRERIA LOBRANO
Via Sassari, 65

◇ **CAGLIARI**
LIBRERIA F.LLI DESSÌ
Corso V Emanuele, 30/32

◇ **ORISTANO**
LIBRERIA CANU
Corso Umberto I, 19

◇ **SASSARI**
LIBRERIA AKA
Via Roma, 42
LIBRERIA MESSAGGERIE SARDE
Piazza Castello, 11

SICILIA

◇ **ACIREALE**
CARTOLIBRERIA BONANNO
Via Vittorio Emanuele, 194
LIBRERIA S.G C. ESSEGICI S a.s.
Via Caronda, 8/10

◇ **AGRIGENTO**
TUTTO SHOPPING
Via Panoramica dei Templi, 17

◇ **ALCAMO**
LIBRERIA PIPITONE
Viale Europa, 61

◇ **CALTANISSETTA**
LIBRERIA SCIASCIA
Corso Umberto I, 111

◇ **CASTELVETRANO**
CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA
Via Q Sella, 106/108

◇ **CATANIA**
LIBRERIA ARLIA
Via Vittorio Emanuele, 62
LIBRERIA LA PAGLIA
Via Etnea, 393
LIBRERIA ESSEGICI
Via F Riso, 56

◇ **ENNA**
LIBRERIA BUSCEMI
Piazza Vittorio Emanuele, 19

◇ **GIARRE**
LIBRERIA LA SENORITA
Corso Italia, 132/134

◇ **MESSINA**
LIBRERIA PIROLA MESSINA
Corso Cavour, 55

◇ **PALERMO**
LIBRERIA CICALA INGUAGGIATO
Via Villaermosa, 28
LIBRERIA FORENSE
Via Maqueda, 185
LIBRERIA MERCURIO LI.CA M.
Piazza S. G Bosco, 3
LIBRERIA S F FLACCOVIO
Piazza V. E Orlando, 15/19
LIBRERIA S F. FLACCOVIO
Via Ruggero Settimo, 37
LIBRERIA FLACCOVIO DARIO
Viale Ausonia, 70
LIBRERIA SCHOOL SERVICE
Via Galletti, 225

◇ **RAGUSA**
CARTOLIBRERIA GIGLIO
Via IV Novembre, 39

◇ **S. GIOVANNI LA PUNTA**
LIBRERIA DI LORENZO
Via Roma, 259

◇ **TRAPANI**
LIBRERIA LO BUE
Via Cascio Cortese, 8
LIBRERIA GIURIDICA DI SAFINA
Corso Italia, 81

TOSCANA

◇ **AREZZO**
LIBRERIA PELLEGRINI
Via Cavour, 42

◇ **FIRENZE**
LIBRERIA ALFANI
Via Alfani, 84/86R
LIBRERIA MARZOCCO
Via de' Martelli, 22 R
LIBRERIA PIROLA «già Etruria»
Via Cavour, 46 R

◇ **GROSSETO**
NUOVA LIBRERIA S n c
Via Mille, 6/A

◇ **LIVORNO**
LIBRERIA AMEDEO NUOVA
Corso Amedeo, 23/27
LIBRERIA IL PENTAFOGLIO
Via Fiorenza, 4/B

◇ **LUCCA**
LIBRERIA BARONI ADRI
Via S. Paolino, 45/47
LIBRERIA SESTANTE
Via Montanara, 37

◇ **MASSA**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Europa, 19

◇ **PISA**
LIBRERIA VALLERINI
Via dei Mille, 13

◇ **PISTOIA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA TURELLI
Via Macallè, 37

◇ **PRATO**
LIBRERIA GORI
Via Ricasoli, 25

◇ **SIENA**
LIBRERIA TICCI
Via Terme, 5/7

◇ **VIAREGGIO**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Puccini, 38

TRENTINO-ALTO ADIGE

◇ **BOLZANO**
LIBRERIA EUROPA
Corso Italia, 6

◇ **TRENTO**
LIBRERIA DISERTORI
Via Diaz, 11

UMBRIA

◇ **FOLIGNO**
LIBRERIA LUNA
Via Gramsci, 41

◇ **PERUGIA**
LIBRERIA SIMONELLI
Corso Vannucci, 82
LIBRERIA LA FONTANA
Via Sicilia, 53

◇ **TERNI**
LIBRERIA ALTEROCCA
Corso Tacito, 29

VENETO

◇ **CONEGLIANO**
CARTOLERIA CANOVA
Corso Mazzini, 7

◇ **PADOVA**
IL LIBRACCIO
Via Portello, 42
LIBRERIA DIEGO VALERI
Via Roma, 114
LIBRERIA DRAGHI-RANDI
Via Cavour, 17/19

◇ **ROVIGO**
CARTOLIBRERIA PAVANELLO
Piazza V Emanuele, 2

◇ **TREVISO**
CARTOLIBRERIA CANOVA
Via Calmaggiore, 31
LIBRERIA BELLUCCI
Viale Monfenera, 22/A

◇ **VENEZIA**
CENTRO DIFFUSIONE PRODOTTI I.P.Z.S
S Marco 1893/B - Campo S. Fantin
LIBRERIA GOLDONI
Via S Marco 4742/43

◇ **VERONA**
LIBRERIA GIURIDICA EDITRICE
Via Costa, 5
LIBRERIA GROSSO GHELFI BARBATO
Via G. Carducci, 44
LIBRERIA L E G I S.
Via Adigetto, 43

◇ **VICENZA**
LIBRERIA GALLA 1880
Corso Palladio, 11

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
- **presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono in Roma (Ufficio inserzioni - Piazza G. Verdi, 10) e presso le librerie concessionarie consegnando gli avvisi a mano, accompagnati dal relativo importo.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1996

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio al 31 dicembre 1996
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1996 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1996

ALLA PARTE PRIMA - LEGISLATIVA
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari:

- annuale	L.	385.000
- semestrale	L.	211.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale

- annuale	L.	72.500
- semestrale	L.	50.000

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee

- annuale	L.	216.000
- semestrale	L.	120.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali

- annuale	L.	72.000
- semestrale	L.	49.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:

- annuale	L.	215.500
- semestrale	L.	118.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:

- annuale	L.	742.000
- semestrale	L.	410.000

Integrando il versamento relativo al tipo di abbonamento della Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto con la somma di* **L. 96.000**, *si avrà diritto a ricevere l'indice repertorio annuale cronologico per materie 1996.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.400
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.400
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L.	2.750
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.400
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	134.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	87.500
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1996
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo mediante 52 spedizioni settimanali raccomandate	L.	1.300.000
Vendita singola per ogni microfiches fino a 96 pagine cadauna	L.	1.500
per ogni 96 pagine successive	L.	1.500
Spese per imballaggio e spedizione raccomandata	L.	4.000

N.B. — Le microfiches sono disponibili dal 1° gennaio 1983 — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%

ALLA PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	360.000
Abbonamento semestrale	L.	220.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti all'Amministrazione entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione di una fascetta del relativo abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082145/85082189

* 4 1 1 2 0 0 2 4 4 1 9 6 *

L. 10.500